Die Synthese von Homopurin-Derivaten

unter Verwendung von Amidinen.

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n
zur Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Naturwissenschaftlichen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg.

Vorgelegt von
Dipl.-Chem. Rolf R e t h e m e i e r
geboren zu Osnabrück

Würzburg 1 9 5 4

Die Synthese von Homopurin-Derivaten

unter Verwendung von Amidinen.

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen Naturwissenschaftlichen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg.

Vorgelegt von

Dipl.-Chem. Rolf R e t h e m e i e r

geboren zu Osnabrück

Würzburg 1 9 5 4

Berichterstatter: Prof.Dr.F.G.F i s c h e r
Tag der mündlichen Prüfung: 26.1.1955
Eingereicht am 1.12.1954

Die vorliegende Arbeit wurde von 1951 bis 1954 i
Chemischen Institut der Universität Würzburg unter Le
tung von Herrn Prof.Dr.F.G.F i s c h e r ausgeführt.

Meinem verehrten Lehrer danke ich besonders für
die stets großzügige Förderung sowie für fachlichen u
persönlichen Rat.

R.UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinen Patenonkeln,
Heinrich und Wilhelm T e g t m a n n ,
in Dankbarkeit gewidmet.

Inhaltsverzeichnis.

Seite:

A. Allgemeiner Teil.

1.) Einleitung. 1
2.) Versuche mit Säureamiden. 2
3.) Kondensationen mit Amidinen. 2
a) N,N'-disubstituierte Amidine mit gleichen Substituenten. 3
b) Unsubstituierte Amidine. 3
c) Weitere N-substituierte Amidine. 5
4.) Versuche mit Harnstoff- und Guanidinderivaten. 7
5.) Versuche mit weiteren Stickstoffderivaten von Carbonsäuren. (außer Amidinen) 7
6.) Eigenschaften der dargestellten Oxy-homoxanthinderivate. 9
7.) Diskussion der Versuchsergebnisse. 11

B. Zusammenfassung. 12

C. Experimenteller Teil.

I. Darstellung der Ausgangssubstanzen. 12
a) 5-Amino-uracilcarbonsäure-(4). 12
b) Amidine. 13
α) Unsubstituierte salzsaure Amidine. 13
ß) N-substituierte salzsaure und freie Amidine. 14
c) Stickstoffderivate von Carbonsäuren. 15
1.) Cyanacetamid. 15
2.) Thioacetamid. 15
3.) Benzamidoxim. 15
4.) Cyanameisensäureimidoäthyläther. 15
II. Kondensation von Aminoorotsäure mit Amidinen, Harnstoff-, Guanidin- und Carbonsäurederivaten. 15
a.) Kondensation von Aminoorotsäure mit Amidinen. 15
α) Unsubstiuierte Amidine. 15
1.) Acetamidin. 17
2.) Oxyacetamidin. 17
3.) Amino- und Acetylaminoacetamidin. 18
4.) Capronamidin. 18
5.) Phenylacetamidin. 19
6.) Benzamidin. 19
7.) p-Toluylamidin. 19
ß) N-substituierte Amidine. 20
8.) N,N'-Dimethylformamidin. 20
9.) N,N'-Diphenylformamidin. 21
10.) N-Phenyl-N'-methylacetamidin. 21
11.) N,N-Piperidinoacetamidin. 21
12.) N,N-Diphenyl-N'-methylacetamidin. 22
b.) Versuche mit Harnstoff- und Guanidinderivaten. 22
13.) Diphenylharnstoff. 22
14.) Semicarbazid. HCl. 22
15.) Dicyandiamidin. 22
16.) Dicyandiamid. 23
17.) Guanidin. 23
18.) N,N',N"-Triphenylguanidin 24

Inhaltsverzeichnis.

Seit

c.) Versuche mit Stickstoffderivaten von Carbonsäuren (außer Amidinen). 24
19.) Benzonitril. 24
2o.) Cyanacetamid. 24
21.) Thioacetamid. 25
22.) Benzamidoxim. 25
23.) Cyanameisensäureimidoäthyläther 25

III. U.V. - Absorptionsmessung.
a) Methodik der U.V.-Absorptionsmessung. 26
b) Graphische Darstellung der U.V.-Absorptionsmessungen. 26

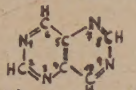
D. Literaturübersicht. 28

DIE SYNTHESE VON HOMOPURIN-DERIVATEN UNTER VERWENDUNG VON AMIDINEN.

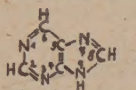
A. ALLGEMEINER TEIL.

1.) Einleitung.

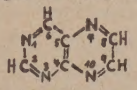
Vor einiger Zeit waren von F.G.F i s c h e r und J.R o c h[1] Derivate eines von ihnen neusynthetisierten Ringsystems, des 7,9-Pyrimidino-4',5': 4,5-pyrimidins-(1,3), dargestellt worden. Sie schlugen zur einfachen Unterscheidung von isomeren Ringsystemen sowie zur Vereinfachung der Benennung seiner Derivate für dieses den Namen Homopurin (I) vor.



(I) Homopurin = 7,9-Pyrimidino-pyrimidin-(1,3)



(II) Purin

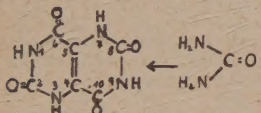


(III) Pteridin

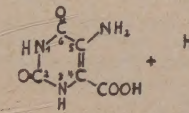
Substanzen mit dem Skelett des Homopurins wurden bisher in der Natur nicht aufgefunden, doch sind sie wegen des Vergleiches mit den Purinen (II) und den Pteridinen (III) von Interesse.

Bezüglich der Bezifferung der Ringatome des Homopurinringes und der Nomenklaturfragen vergl. F.G.F i s c h e r und J.R o c h[1].

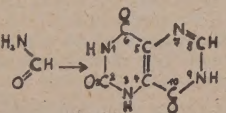
Bei der Darstellung von Derivaten des Homopurins gingen die genannten Autoren von einem Pyrimidin aus - der 5-Amino-uracilcarbonsäure-(4) (IV)-, das an den C-Atomen 4 und 5 bereits Gruppen mit dem Kohlenstoff-, bezw. Stickstoffatom enthält, die zur Bildung des zweiten Pyrimidinringes benötigt werden. Durch Verschmelzen von 5-Amino-uracilcarbonsäure-(4) (=Aminoorotsäure) mit Harnstoff gelangten sie zur Oxy-homoharnsäure(V) durch Umsetzung mit Formamid zum Oxy-homoxanthin(VI).



(V) Oxy-homoharnsäure



(IV) Aminoorotsäure =5-Amino-uracilcarbonsäure-(4)

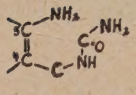


(VI) Oxy-homoxanthin

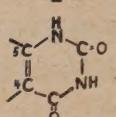
Die Kondensation (der Aufbau des zweiten Pyrimidinringes unter Abspaltung von H_2O und NH_3) wurde in der Weise durchgeführt, daß die beiden Komponenten, usw. der Harnstoff bezw. das Formamid in 10-fach molarem Überschuß, zusammen im Verlauf von etwa einer Stunde auf 200°-210° erhitzt wurden. Der große Überschuss an Harnstoff bezw. Formamid ist zur Erzielung einer guten Ausbeute (Oxy-homoharnsäure in 80 %; Oxy-homoxanthin in 60-65 % d.Th.) notwendig. Die Aminoorotsäure löst sich in der zweiten Reaktionskomponente vollständig, wodurch das Eintreten der Reaktion ermöglicht wird. Die Bildung des Doppelringes geht von etwa 160° an mit merklicher Geschwindigkeit vor sich, bei 180°-200° in wenigen Minuten. Das Gelingen der Ringschluß-Reaktion bei dieser relativ hohen Temperatur ist insofern überraschend, als die Aminoorotsäure schon von 150° an Kohlendioxyd abspaltet und zu 5-Aminouracil wird[2]. Daß diese Decarboxylierung gegenüber dem Ringschluß in den Hintergrund tritt, ist im Falle des Harnstoffs damit zu erklären, daß schon bei tieferer Temperatur die Carboxylgruppe der Aminoorotsäure durch Ureid-Bildung gefesselt wird (IVa). Von 160° an schließt sich dann unter Ammoniak-Abspaltung das Ureid zum Ring (VII).

---

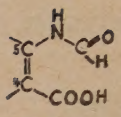
1) F.G.F i s c h e r und J.R o c h , A. 572, 217-229 (1951)
2) A.K ö h l e r , A. 236, 32 (1886)



(IVa)



(VII)



(IVb)

Auch die Bildung des Oxy-homoxanthins geht von etwa 160° an merklich vor sich. Man beobachtet dabei zunächst die Bildung von formylierter Aminoorotsaure(IVb), die durch Zugabe von wenig freier Ameisensäure begünstigt werden kann. Der Ringschluß kann erst eintreten, wenn durch thermische Zersetzung des Formamids Ammoniak frei und das Reaktionsgemisch dadurch alkalisch geworden ist.

In der vorliegenden Arbeit wird die Umsetzung von Aminoorotsäure mit einer Reihe weiterer Ammoniakderivate von Carbonsäuren - insbesondere mit Amidinen - untersucht. Es wurde dadurch die Synthese einer Anzahl von Oxy-homoxanthinen ermöglicht, die in 8-Stellung, in 9-Stellung oder in 8- und 9-Stellung substituiert sind.

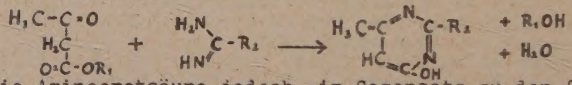
2.) Versuche mit Säureamiden.

Zunächst wurde versucht, durch Kondensation von Aminoorotsäure mit anderen Säureamiden außer Formamid und Harnstoff Derivate des Oxy-homoxanthins darzustellen. Acetamid und Cyanacetamid (10- bezw. 6-fach molarer Überschuß) wurden zusammen mit Aminoorotsäure auf 220° erhitzt. Aus dem Reaktionsgemisch ließ sich jedoch kein Oxy-homoxanthinderivat isolieren. Ein Aufbau des zweiten Pyrimidinringes wie bei der Verwendung von Formamid war also nicht eingetreten.

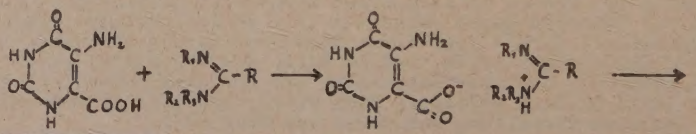
Bei der Synthese des Oxy-homoxanthins hatte der erste Schritt in der Formylierung der Aminogruppe der Aminoorotsäure bestanden. Mit dem aus der thermischen Zersetzung des Formamids stammenden Ammoniak war dann der Ringschluß erfolgt. Dieser tritt jedoch erst oberhalb 150° ein, so daß ein Teil der formylierten Aminoorotsäure bereits vor dem Ringschluß decarboxyliert und somit als Nebenprodukt 5-Formylaminouracil erhalten wird[1]. Die anderen Säureamide zersetzen sich thermisch in anderer Weise als das Formamid und entwickeln kein für den Ringschluß notwendiges Ammoniak. Darauf ist es offenbar zurückzuführen, daß die Ringschluß-Reaktion nicht eintritt.

3.) Kondensationen mit Amidinen.

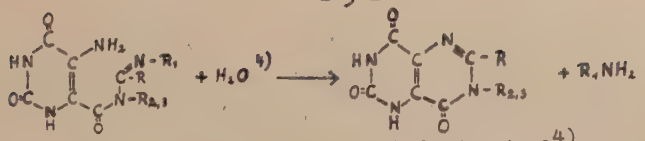
Schon A.P i n n e r [3] hatte im Laufe seiner grundlegenden Arbeiten über die Amidine diese(uzw. als freie Basen, nicht als salzsaure Salze) zur Synthese des Pyrimidinringes verwendet. Durch Kondensation mit ß-Keto-säureestern gelangte er zu Oxy-pyrimidinen, z.B.:



Da die Aminoorotsäure jedoch, im Gegensatz zu den ß-Ketosäureestern, bereits durch ihre Aminogruppe ein Stickstoffatom zum Aufbau des Pyrimidinringes mitbringt, würde eine Kondensation etwa in folgenden Stufen zu erwarten sein und je nach Art des verwendeten Amidins zu in 8-Stellung, in 9-Stellung oder in 8- und 9-Stellung substituierten Oxyhomoxanthinen führen:



3) A.P i n n e r , "Die Imidoäther und ihre Derivate" (Berlin 1892)



R, R_1, R_2, R_3 = H, Alkyl oder Aryl[4])

Die Bildung des zweiten Pyrimidinringes würde also analog der Darstellung der Oxy-homoharnsäure (vergl. S.1) unter Abspaltung von H_2O und NH_3 (bezw. bei N-substituierten Amidinen unter Abspaltung von H_2O und einem primären oder sekundären Amin) vor sich gehen müssen.

a.) N,N'-disubstituierte Amidine mit gleichen Substituenten.

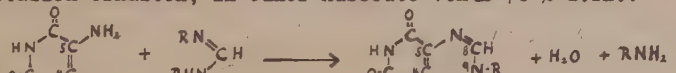
Da die substituierten, besonders die N,N'-disubstituierten, Amidine erheblich beständiger sind als die unsubstituierten, sich viel leichter in freier Form isolieren und handhaben lassen und ein Erhitzen auf höhere Temperatur aushalten ohne sich zu zersetzen, wurden die ersten Versuche mit N,N'-disubstituierten Formamidinen vorgenommen.

Durch Umsetzung von Methylamingas bezw. Anilin mit Orthoameisensäureäthylester wurden N,N'-Dimethyl- und N,N'-Diphenylformamidin dargestellt. (Vergl. Experimenteller Teil S.20). Diese Formamidine wurden nun in 5-fach molarer Menge zusammen mit Aminoorotsäure erhitzt.

Die Temperatur wurde 1/4 Stunde auf 150° gehalten, um der Aminoorotsäure Zeit zu geben, sich in den flüssigen Formamidinen so weit wie möglich zu lösen und dann im Laufe von 1/2 Stunde auf 210° gesteigert.

Beim Versuch mit N,N'-Dimethylformamidin konnte festgestellt werden, daß die Wasserabspaltung bei etwa 140°-150° vor sich geht. Die Abspaltung von Methylamin setzte bei ungefähr 160° ein. Beim Versuch mit N,N'-Diphenylformamidin wurde die Aminoorotsäure in die auf 150° erhitzte Schmelze des Amidins eingetragen, worauf sehr bald Wasser entwich. Die Abspaltung des Anilins ließ sich erst oberhalb 184,4° (Siedep. des Anilins) nachweisen.

Nach der Aufarbeitung und Reinigung (vergl. Experimenteller Teil) wurden 9-Methyl-oxy-homoxanthin (VIII) und 9-Phenyl-oxy-homoxanthin (IX) in farblosen Kristallen erhalten, in einer Ausbeute von 60-70 % d.Th.:



R = - CH_3 (VIII) bzw. - C_6H_5 (IX)

b.) Unsubstituierte Amidine.

Nunmehr wurde zu Versuchen übergegangen, Aminoorotsäure mit unsubstituierten Amidinen zu kondensieren. Zunächst wurden freies Benzamidin und Aminoorotsäure (Benzamidin in 7-fach molarem Überschuß) in einer den obigen Versuchen analogen Weise zusammen erhitzt. Nach der Aufarbeitung wurde das erwartete 8-Phenyl-oxy-homoxanthin in einer Ausbeute von etwa 20 % d.Th. erhalten. Analoge Versuche wurden mit freiem p-Toluyl- und Phenylacetamidin durchgeführt; die Ausbeute an Kondensationsprodukt lag jedoch bei keinem Versuch über 20 % d.Th.

Der wesentliche Unterschied zwischen der Umsetzung von Aminoorotsäure mit unsubstituierten Amidinen und der mit Formamid, Harnstoff und N,N'-disubstituierten Amidinen liegt darin, daß erstere erheblich zersetzlicher sind. Aus diesem Grunde können sie nicht wie jene als Lösungsmittel für die Aminoorotsäure dienen. Da der Ringschluß auch bei Verwendung von Amidinen erst von etwa 150°-160° an vor sich geht, haben sich diese bereits zum größten Teil zersetzt, bevor die Kondensation einsetzen könnte.

4) Entweder R_1, R_2 oder R_3 muss H sein, damit eine Reaktion eintritt, vergl. S.6

Es wurde dabei zunächst versucht, die Amidine in Form ihrer wesentlich beständigeren salzsauren Salze mit Aminoorotsäure umzusetzen (bei 220°). Eine Kondensation trat jedoch nicht ein, vielmehr hatten sich nach dem Erhitzen die Aminoorotsäure und das Amidinsalz jedes für sich zersetzt.

Die Versuche mußten also unter Verwendung der freien Amidine fortgesetzt werden. Um die verlustreiche Isolierung der freien Basen zu vermeiden, die nur bei den aromatischen Amidinen (bezw. bei solchen mit großem aliphatischen Rest) einigermaßen stabil sind, wurde nunmehr versucht, die Amidine innerhalb der Reaktionsmischung aus ihren salzsauren Salzen (durch Zugabe der äquivalenten Menge NaOH) in Freiheit zu setzen. Aus dem stark gefärbten Rekationsgemisch ließ sich jedoch kein Oxy-homoxanthin-Derivat isolieren. Bei einem analogen Versuch wurde statt der wässrigen Natronlauge Na-Methylat zugesetzt. Bei dieser Versuchsanordnung wurde das erwartete 8-Phenyl-oxy-homoxanthin nur in sehr geringer Menge erhalten.

Wie schon erwähnt, hatten bei der Darstellung der Oxyhomoharnsäure und des Oxy-homoxanthins der Harnstoff bezw. das Formamid als Lösungsmittel für die Aminoorotsäure gedient. Da die Amidine wegen ihrer Zersetzlichkeit diese Rolle nicht übernehmen konnten, galt es also, ein Lösungsmittel zu finden, das einerseits möglichst viel Aminoorotsäure löste, andererseits jedoch nicht mit ihr oder den Amidinen reagieren durfte. In diesem Lösungsmittel sollte - als Vorstufe zur Kondensation - die Salzbildung zwischen den Amidinen und der Aminoorotsäure vor sich gehen.

Als am geeignetsten erwiesen sich tertiäre, organische Basen, welche die Aminoorotsäure, bei welcher der saure Charakter schwach überwiegt, am besten lösen. Es wurde nun in systematischen Versuchen die Eignung mehrerer organischer tertiärer Basen (Pyridin, Dimethylanilin, N-Äthylpiperidin und Chinolin) als Lösungsmittel untersucht.

Die besten Ergebnisse wurden mit Pyridin (bezw. Pyridin mit Zusatz von wenig Chinolin, vergl. Experimenteller Teil S.17) erzielt, in welchem die Aminoorotsäure am löslichsten ist. Aminoorotsäure wurde mit Pyridin versetzt und das Gemisch einige Minuten unter Rückfluß erhitzt. Dann wurde erkalten gelassen und ein 6-fach molarer Überschuß an freiem Amidin (Benz- bezw. p-Toluylamidin) hinzugefügt. Das Pyridin wurde abdestilliert und der Rückstand langsam auf 220° erhitzt. Die Ausbeute konnte auf diese Weise auf 45-50 % d.Th. gesteigert werden.

Nunmehr wurden durch Versuche die günstigsten Mengenverhältnisse der Reaktionskomponenten und die geeignetsten Reaktionsbedingungen ermittelt. Es zeigte sich, daß die Aminoorotsäure vor Beginn des Erhitzens nicht vollständig gelöst werden muß, und daß das Pyridin am besten im Vacuum abdestilliert wird (vergl. Experimenteller Teil). Der trockene Destillationsrückstand wird dann langsam auf 210°-220° erhitzt.

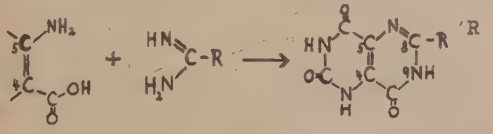
Bei etwa 130°-150° (Badtemperatur) geht die Wasserabspaltung vor sich, wordurch die Decarboxylierung der Aminoorotsäure, die bei 150° einsetzen würde, z.T. verhindert wird. Die Abspaltung von Ammoniak setzt bei etwa 160° ein und erreicht ihren Höhepunkt bei ungefähr 170°. Die Ausbeute konnte durch diese Versuche noch um einige Prozente gesteigert werden.

Genaue Versuchsdaten sind im Experimentellen Teil aufgeführt.

Die oben angeführten Versuche wurden mit isolierten Amidinen ausgeführt. Um die verlustreiche Isolierung der freien Basen aus ihren salzsauren Salzen zu umgehen, wurde bei allen späteren Versuchen folgendes Verfahren angewendet: die salzsauren Amidine werden in einem Schütteltrichter in trockenem Pyridin gelöst und nach Zugabe von etwas festem Ätzkali mit etwas mehr als der zur Bindung der Salzsäure notwendigen Menge gesättigter Natronlauge versetzt. Durch kräftiges Schütteln wird das Amidin in Freiheit gesetzt und im Pyridin gelöst und kann derart der Pyridinlösung der Aminoorotsäure zugesetzt werden (vergl. Experimenteller Teil).

In dieser Ausführungsweise läßt sich die Kondensationsreaktion nicht nur mit den in freier Form beständigeren aromatischen Amidinen (Benz- und p-Toluylamidin) bezw. mit den Amidinen, die einen großen aliphatischen Rest tragen (z.B. Capronamidin), ausführen, sondern auch mit zersetzlichen, aliphatischen Amidinen. Diese sind wegen ihrer Unbeständigkeit nur schwer oder, wie Acetamidin, gar nicht in freier Form zu isolieren.

Durch Kondensation von Aminoorotsäure mit den nachstehend aufgeführten unsubstituierten, freien Amidinen (Acet-, Oxyacet-, Acetylaminoacet-, Capron-, Phenylacet-, Benz- und p-Toluylamidin) wurden folgende Derivate des Oxyhomoxanthins dargestellt: 8-Methyl-oxy-homoxanthin (X), 8-Oxymethyl-oxy-homoxanthin (XI), 8-Aminomethyl-oxy-homoxanthin (XII), 8-Amyl-oxy-homoxanthin (XIII), 8-Benzyl-oxy-homoxanthin (XIV), 8-Phenyl-oxy-homoxanthin (XV) und 8-p-Toluyl-oxy-homoxanthin (XVI).



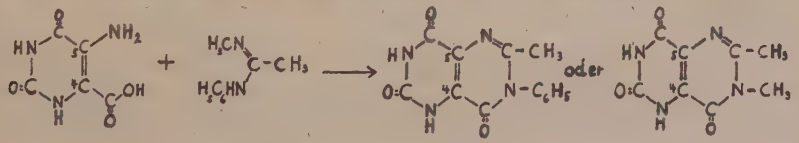
R = $-CH_3$(X); $-CH_2OH$ (XI)
$-CH_2NH_2$ (XII)
$-CH_2(CH_2)_3CH_3$ (XIII);
$-CH_2C_6H_5$ (XIV)
$-C_6H_5$ (XV)
$-C_6H_4CH_3$(p) (XVI)

Die Ausbeuten betragen in ungefährer Übereinstimmung mit der Stabilität der Amidine für (X), (XI) und (XII) rund 35 %; für (XIII), (XIV), (XV) und (XVI) rund 50 % d.Th.

c.) Weitere N-substituierte Amidine.

Um einen genaueren Einblick in den Reaktionsverlauf bei der Kondensation von Aminoorotsäure mit Amidinen zu gewinnen, wurden weiterhin folgende freie, verschieden substituierte Amidine zu Versuchen herangezogen: N-Phenyl-N'-methylacetamidin, N,N-Diphenyl-N'-methylacetamidin und N,N-Piperidinoacetamidin. Die beiden ersteren Amidine wurden dargestellt aus Acetonoxim-Benzolsulfonat, das in siedendem Toluol einer Beckmannschen Umlagerung in Gegenwart von Anilin bezw. Diphenylamin unterzogen wird und zu benzolsulfosauren Amidinen führt. Aus diesen Salzen wurden die Basen durch wässrige Natronlauge in Freiheit gesetzt. Sie sind wie alle substituierten Amidine relativ beständig und lassen sich bei 1 Torr destillieren. N,N-Piperidinoacetamidin wurde durch Umsetzung von salzsaurem Acetimidoäthyläther mit Piperidin als salzsaures Salz erhalten.

Bei der Umsetzung von Aminoorotsäure mit N-Phenyl-N'-methylacetamidin sind zwei Möglichkeiten für die Kondensation vorauszusehen:

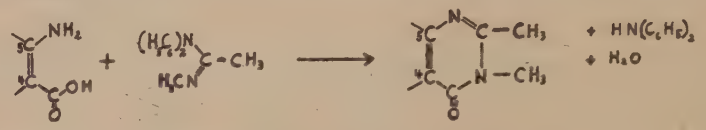


(XVII) (XVIII)

Nach der Theorie der Beckmannschen Umlagerung (Umlagerung des Oxims unter Platztausch von Hydroxylgruppe und nichtbenachbartem Alkyl, mit anschließendem Austausch des Hydroxyls gegen Anilin war das Amidin $CH_3C(:NCH_3)NHC_6H_5$ zu erwarten.

Aus diesem hätte sich 8-Methyl-9-phenyl-oxy-homoxanthin bilden müssen. Es wurde jedoch ausschließlich 8-Methyl-9-methyl-oxy-homoxanthin (uzw. in einer Ausbeute von 68 % d.Th.) erhalten. Demnach ist die Verbindung: $CH_3C(:NC_6H_5)$ NH CH_3 mit Aminoorotsäure in Reaktion getreten.

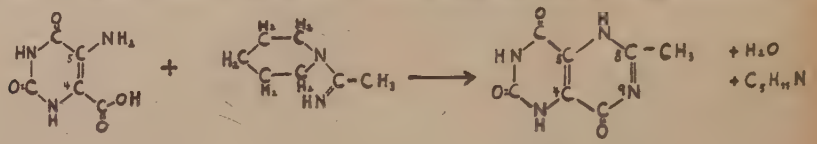
Bei der Umsetzung von Aminoorotsäure mit N,N-Diphenyl-N'methylacetamidin, könnte folgender Reaktionsverlauf zu 8-Methyl-9-methyl-oxy-homoxanthin führen:



Diese Reaktion trat jedoch nicht ein; aus dem fast schwarzen Reaktionsgemisch ließ sich keine definierte Substanz isolieren.

Die Kondensation von N,N-Piperidinoacetamidin mit Aminoorotsäure wurde in derselben Weise wie bei der Anwendung unsubstituierter Amidine vorgenommen.

Wenn der angenommene Reaktionsverlauf (vergl. S.2) zutraf, so war in diesem Fall 8-Methyl-oxy-homoxanthin als Kondensationsprodukt zu erwarten:



(X)

Das 8-Methyl-oxy-homoxanthin, also die gleiche Verbindung, wie sie auch bei der Kondensation von Aminoorotsäure mit Acetamidin entstanden war, wurde in der Tat erhalten uzw. in einer Ausbeute von 63 % d.Th. (gegenüber 35 % bei Verwendung von Acetamidin).

Die Kondensation von Aminoorotsäure mit am Stickstoff der Amidingruppe substituierten Amidinen führt also je nach der Art des Amidins zu in 8-Stellung, in 9-Stellung oder in 8- und 9-Stellung substituierten Oxyhomoxanthin-Derivaten. Die Reaktion erfolgt wie bei den unsubstituierten Amidinen in der Weise, daß zunächst Salzbildung zwischen Aminoorotsäure und Amidin stattfindet. Aus dem Salz spaltet sich beim Erhitzen Wasser ab; bei höherer Temperatur folgt dann die Abspaltung von primärem oder sekundärem Amin.

Die symmetrisch-disubstituierten Amidine sind beständig und werden als freie Basen dargestellt. Sie können somit unmittelbar mit Aminoorotsäure umgesetzt werden. Die asymmetrisch-disubstituierten Amidine, z.B. N,N-Piperidinoacetamidin, werden als salzsaure Salze isoliert. Die daraus freigemachten Basen sind aber ebenfalls erheblich beständiger als die unsubstituierten Amidine. Die Ausbeuten an Oxy-homoxanthin-Derivaten liegen erheblich über denen wie sie bei Verwendung letzterer erzielt werden. Es ist also zweckmäßig, für die Darstellung in 8-Stellung substituierter Oxy-homoxanthine, statt der unsubstituierten Amidine, die entsprechenden N,N-Piperidino-Derivate zu verwenden. Sie sind mindestens ebenso leicht zugänglich wie jene, indem die salzsauren Imidoäther statt mit Ammoniak mit Piperidin umgesetzt werden. Die so erhaltenen Amidinsalze schmelzen höher als die unsubstituierten, kristallisieren gut und sind daher leicht zu isolieren und zu reinigen. Die Umsetzung der freien Basen mit Aminoorotsäure verläuft glatter und liefert weniger Nebenprodukte.

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß die Amidine zur Synthese des Homopurin-Ringes mit Aminoorotsäure gut geeignet sind. Ihre starke Basizität begünstigt die Salzbildung mit der Säure, die leichte Abspaltbarkeit einer Stickstoffgruppe den Ringschluß durch Reaktion mit der Aminogruppe

der Säure. Die durch die Zersetzlichkeit vieler Amidine bedingten Schwierigkeiten lassen sich durch die Herbeiführung der Salzbildung mit Aminoorotsäure in Lösung umgehen.

4.) Versuche mit Harnstoff- und Guanidinderivaten.

Weitere Versuche wurden mit folgenden Substanzen unternommen, die aufgrund ihrer Konstitution als Ausgangsprodukte für die Darstellung von Oxy-homoxanthin-Derivaten geeignet erschienen: N,N'-Diphenylharnstoff, Semicarbazid. HCl, Dicyandiamidin, Dicyandiamid, Guanidin und N,N',N''-Triphenylguanidin.

Bei der Umsetzung von N,N'-Diphenylharnstoff (F 239°) mit Aminoorotsäure (bei 245°) trat keine Kondensation ein. Nach Aufarbeiten der erkalteten Schmelze wurde nur unveränderter Diphenylharnstoff zurückerhalten.

Ebenso verlief ein Versuch mit Semicarbazid-Hydrochlorid negativ. Die Schmelze zeigte starke Zersetzungserscheinungen; eine einheitliche Substanz ließ sich aus ihr nicht isolieren.

Das Dicyandiamidin $H_2N - C(:NH)-NH - CO - NH_2$ bezw. $H_2N - C(.NH_2) = N - CO - NH_2$ bietet mehrere Möglichkeiten für eine Kondensation mit Aminoorotsäure. Aus dem Reaktionsgemisch wurde eine kristalline, farblose Substanz isoliert, bei der es sich jedoch nicht um Oxy-homoxanthin-Derivat handelt. Sie ist sehr wahrscheinlich identisch mit einer Verbindung, die von J.S ö l l und A.S t u t z e r [5] durch Erhitzen von Dicyandiamidin auf 150° erhalten (jedoch nicht weiter untersucht) wurde.

Auch bei Versuchen mit dem wesentlich beständigeren Dicyandiamidin-Sulfat trat eine Kondensation mit Aminoorotsäure nicht ein.

Als nächste Substanz wurde das Dicyandiamid (Cyanguanidin, $H_2N - C(:NH) - NH - CN$ zu Versuchen herangezogen. In diesem Falle wurde, uzw. in hoher Ausbeute, Melamin aus dem Reaktionsgemisch isoliert, das bekanntlich[6] beim Erhitzen von Dicyandiamid entsteht. Obgleich sich sowohl Dicyandiamidin wie auch Dicyandiamid zu Pyrimidinring - Synthesen eignen (z.B. durch Kondensation mit Cyanessigester, Malonester oder Acetessigester [7]) tritt unter den vorliegenden Reaktionsbedingungen kein Ringschluß mit Aminoorotsäure ein, sondern die beiden Substanzen reagieren mit sich selbst.

Weiterhin wurde versucht, durch Umsetzung von Aminoorotsäure mit Guanidin die der Oxy-homoharnsäure entsprechende Imino-Verbindung, das 2,6,10-Trioxy-8-imino-homopurin darzustellen. Die nach der Aufarbeitung des Reaktionsgemisches erhaltene, farblose, kristalline Verbindung war jedoch weder die gesuchte noch ein anderes Homopurin-Derivat. Auch das stabilere Guanidin-Carbonat ließ sich nicht mit Aminoorotsäure kondensieren.

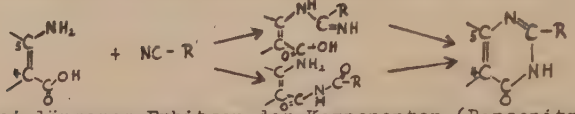
Da die N-substituierten Derivate des Guanidins beständiger sind als die unsubstituierte Base, wurden die nächsten Versuche mit N,N',N''-Triphenylguanidin unternommen. Es konnte zwar eine farblose, kristalline Substanz isoliert werden, bei der es sich jedoch nicht um ein Oxy-homoxanthin-Derivat handelt.

5.) Versuche mit weiteren Stickstoffderivaten von Carbonsäuren (außer Amidinen).

Da die Aminoorotsäure in Nachbarschaft zur Aminogruppe eine Carboxylgruppe enthält, war auch bei der Umsetzung mit Nitrilen die Möglichkeit

5) J.S ö l l und A.S t u t z e r , B. 42, 4536 (1909)
6) V.M i g r d i c h i a n "The Chemistry of Organic Cyanogen Compounds" American Chemical Society Monograph Series. Reinhold Publishing Corporation (1947), S.362
vergl. auch: E. D r e c h s e l ;J.pr. (2) 13, 331 (1876)
7) C. 1905, 784

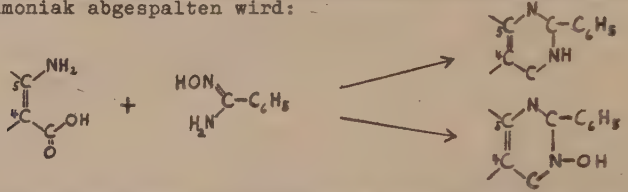
zur Bildung von Oxy-homoxanthin-Derivaten gegeben[8].



Bei längerem Erhitzen der Komponenten (Benzonitril und Aminoorotsäure) auf 220° trat jedoch keinerlei Reaktion zwischen ihnen ein. Ebenso wenig konnte durch Veränderung der Reaktionsbedingungen (Einleiten von HCl-Gas[9] bezw. Ammoniak, Zugabe von Na-Äthylat) eine Kondensation herbeigeführt werden.

Da die Thioamide reaktionsfähiger sind als die sauerstoffhaltigen Säureamide, wurden ferner Versuche mit Thioacetamid unternommen. Jedoch ließ sich auch diese Verbindung nicht mit Aminoorotsäure kondensieren.

In den Amidoximen liegen Substanzen vor, die konstitutionell den Amidinen sehr ähnlich sind. In ihren Eigenschaften und ihrem chemischen Verhalten unterscheiden sie sich jedoch wesentlich von ihnen. Ihre wässrige Lösung reagiert neutral im Gegensatz zu der starken Basizität der Amidine. Die Amidoxime bilden sowohl mit Säuren wie auch mit starken Alkalien Salze. Bei der Umsetzung von Aminoorotsäure mit Benzamidoxim könnten folgende beiden Oxy-homoxanthinderivate entstehen; je nachdem, ob Hydroxylamin oder Ammoniak abgespalten wird:

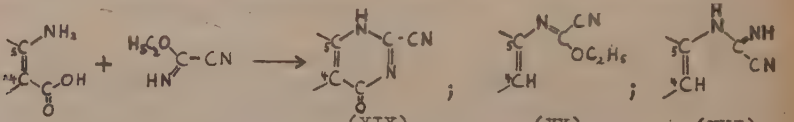


(XV)

(XXII)

Die Umsetzung wurde in der Weise durchgeführt, daß in die auf 90° (F 80°) erhitzte Schmelze von 0,06 Mol Benzamidoxim 0,01 Mol Aminoorotsäure eingerührt wurden. Dann wurde das Gemisch 1/2 Stunde lang auf 220° erhitzt. Nach der Aufarbeitung wurde eine kristalline Substanz erhalten, die sich als 8-Phenyl-9-oxy-oxy-homoxanthin (XXII) erwies. Demnach hat das Benzamidoxim in seiner tautomeren Imidform reagiert und die Kondensation ist unter Abspaltung von Ammoniak und nicht von Hydroxylamin verlaufen.

Auf Grund der Konstitution schienen wie die Amidine auch die Imidoäther geeignet, sich mit Aminoorotsäure zu Oxy-homoxanthinderivaten kondensieren zu lassen. Die freien Imidoäther sind relativ beständig. Der für die folgenden Versuche verwendete Cyanameisensäureimidoäthyläther läßt sich bei Atmosphärendruck destillieren (geringe Zersetzung). Bei einem Reaktionsverlauf analog dem bei Verwendung von Amidinen (vergl.S.2) wäre folgendes Oxy-homoxanthinderivat (XIX) zu erwarten gewesen:



(XIX) (XX) (XXI)

Cyanameisensäureimidoäthyläther und Aminoorotsäure wurden mit Pyridin zusammen etwa 1/2 Stunde am Rückfluß erhitzt. Nachdem das Pyridin dann ab-

8) A.H.G o t t h e l f. Am.Soc. 23, 611 (1901)
9) E.L.H ö l l j e s und E.C.W a g n e r , J.org.Chem. 9, 31 (1944)

destilliert worden war, wurde der Rückstand 1/2 Stunde auf 220° erhitzt. Aus dem Reaktionsgemisch ließ sich in guter Ausbeute eine farblose Substanz isolieren, die jedoch wie ihre Eigenschaften und die Analysenwerte zeigten, nicht das erwartete Oxy-homoxanthinderivat (XIX) war. Auch mit Verbindung (XX) oder (XXI), die u.a. hätten entstehen können, ist die erhaltene Substanz nicht identisch. Die Aufklärung ihrer Konstitution wurde zurückgestellt.

6.) Eigenschaften der dargestellten Oxy-homoxanthinderivate:

Alle dargestellten Oxy-homoxanthin-Derivate sind farblose, kristalline Substanzen. Sie sind thermisch sehr beständig. lediglich des 9-Phenyl-oxy-homoxanthin hat einen Schmelzpunkt bei 322-324°. Das 8-Oxymethyl- und das 8-Aminomethyl-oxy-homoxanthin färben sich ab etwa 320° dunkel und zersetzen sich dann, jedoch ohne scharfen Schmelz- bez w. Zersetzungspunkt. Die anderen Oxy-homoxanthin-Derivate erleiden erst bei noch höheren Temperaturen Veränderungen (vergl. Experimenteller Teil).

Einige der dargestellten Oxy-homoxanthin-Derivate enthalten Kristallwasser. 8-Methyl-oxy-homoxanthin kristallisiert mit 1 Mol H_2O, das auch nach mehrstündigem Trocknen (über P_2O_5) bei 138°, 0,6 Torr nicht abgegeben wird. Das 8-Aminomethyl- und das 9-Phenyl-oxy-homoxanthin wie auch das Oxy-homoxanthin selbst[1] enthalten, nachdem sie mehrere Stunden bei 138° und 0,4-0,6 Torr getrocknet worden sind noch 0,5 Mol Kristallwasser.

Die Oxy-homoxanthin-Derivate bilden ohne Ausnahme gut kristallisierte, grüne Kupfersalze. Man stellt sie am einfachsten dar, indem man die ammoniakalischen Lösungen der Substanzen mit einem geringen Überschuß an ammoniakalischer Kupfersalzlösung (Sulfat oder Acetat) versetzt. Diese Salze sind auch zur Reinigung der Oxy-homoxanthine geeignet.

In organischen indifferenten Lösungsmitteln sind die Oxy-homoxanthinderivate unlöslich. Auch ist in Wasser die Löslichkeit gering, am kleinsten die von 8-Amyl-, 8-Benzyl-, 8-p-Toluyl- und 8-Phenyl-oxy-homoxanthin (einige mg pro Liter). Dann folgen in der Reihenfolge der Löslichkeit das 8-Methyl-, das 9-Methyl- und das 8-Phenyl-9-oxy-oxy-homoxanthin, von denen sich bis zu 200 mg im Liter lösen. Vom 9-Phenyl- und 8-Methyl-9-methyl-oxy-homoxanthin nimmt 1 Liter Wasser etwa 1 g auf und vom 8-Oxy-methyl- und vom 8-Amino-methyl- oxy-homoxanthin etwa 3-4 g. Von verdünntem Ammoniak und wässrigen Ätzalkalilösungen werden alle Oxy-homoxanthinderivate unter Salzbildung leicht gelöst. Die Doppelringe mit einem großen organischen Rest (besonders das 8-Amyl- und das 8-p-Toluyloxy-homoxanthin) werden von wässrigen Alkalilösungen nur schwer benetzt und brauchen daher längere Zeit um in Lösung zu gehen.

Die ammoniakalischen und ätzalkalischen Lösungen der Substanzen sind in der Dunkelheit wochenlang haltbar. Im Tageslicht, vor allem aber im direkten Sonnenlicht, zersetzen sie sich innerhalb einiger Tage, wobei sie ihre Fluoreszenz einbüßen. Dieser Tatsache muß bei der Reinigung der Substanzen Rechnung getragen werden. Besonders empfindlich sind erklärlicherweise die Substanzen, die bereits im zerstreuten Tageslicht fluoreszieren, z.B. 8-Methyl- 9-methyl-oxy-homoxanthin. Auch das 8-Oxymethyl- und das 8-Aminomethyl-oxy-homoxanthin, die von den dargestellten Verbindungen am leichtesten wasserlöslich sind, zersetzen sich schneller als die übrigen Oxy-homoxanthine.

Beim Erhitzen in etwa 4-5 normaler ätzalkalischer Lösung zersetzen sich die dargestellten Homopurine ziemlich schnell und vollständig. Man erhält z.T. farblose, amorphe Substanzen, die keinen Stickstoff mehr enthalten und in organischen Lösungsmitteln, Wasser und auch in wässrigen Alkalien fast unlöslich sind.

Sehr charakteristisch für die dargestellten Oxy-homoxanthinderivate (wie auch für das Oxy-homoxanthin selbst und die Oxy-homoharnsäure) ist ihre starke Fluoreszenz im Sichtbaren bei Anregung mit langwelligem ultraviolettem Licht. In ammoniakalischer Lösung ist die Fluoreszenzfarbe bei allen dargestellten Verbindungen intensiv violettblau. Bei Zugabe eines großen Überschusses starker (8 normaler) Kalilauge wird die Fluoreszenzfarbe bei den meisten Verbindungen verändert. Beim 8-Methyl-, 8-Amyl-, 8-Benzyl-, 9-Methyl-, 9-Phenyl- und 8-Phenyl-9-oxy-oxy-homoxanthin wird die Intensität der Fluoreszenz etwas geschwächt und die Farbe nach Blau hin verschoben. Beim 8-Oxymethyl-, 8-Aminomethyl-, 8-Phenyl- und 8-p-Toluyl-Derivat wird die Fluoreszenz stärker geschwächt und die Farbe nach grünlichblau verschoben. Die Fluoreszenz des 8-Methyl-9-methyl-oxy-homoxanthins (wie auch des Kondensationsproduktes aus Cyanameisensäureimidoäther und Aminoorotsäure) zeigt keine merkliche Veränderung bei Zugabe der Kalilauge. Die blauviolette Fluoreszenz einiger Substanzen ist bereits im zerstreuten Tageslicht wahrnehmbar (besonders deutlich an der Gefäßwand, wenn die ammoniakalische Lösung mit Tierkohle versetzt wurde) uzw. am deutlichsten beim 8-Methyl-9-methyl-oxy-homoxanthin (und beim Kondensationsprodukt aus Aminoorotsäure und Cyanameisensäureimidoäther); etwas schwächer sichtbar ist sie beim 9-Methyl-, 9-Phenyl-, 8-Methyl-,8-Amyl- und 8-Benzyl-oxy-homoxanthin. Die in diesem Abschnitt beschriebenen Veränderungen der Fluoreszenzerscheinungen finden ihre Erklärung in der Existenz mehrerer Ionen der Oxy-homoxanthin-Derivate[10] mit verschiedener Lage der Absorptionsmaxima und Größe der Absorptionsintensitäten (vergl. S.27).

Zur genaueren Charakterisierung der Substanzen wurden ihre U.V.-Absorptionsspektren aufgenommen (siehe Abb. S.27). In der Oxy-homoharnsäure und im Oxy-homoxanthin ist es die Gruppierung O=C-C=C-C=O im Molekül dieser Homopurinderivate, die als "Hauptchromophor" die Absorption im Vergleich zur Harnsäure ("Hauptchromophor" -C=C-C=O) rotwärts verschiebt und bis in das nahe Ultraviolett vorrücken läßt[10]. Auch bei den im Verlauf dieser Arbeit dargestellten Derivaten des Oxy-homoxanthins ist die O=C-C=C-C=O - Gruppierung "Hauptchromophor". Demgegenüber üben andere Gruppen im Molekül einen geringeren Einfluß auf das Elektronen-Bandenspektrum aus, wie aus einem Vergleich der Absorptionskurven hervorgeht.

Die Kurven des 8-Methyl-, 8-Amyl- und 8-Benzyl oxy-homoxanthins fallen mit der des Oxy-homoxanthins zusammen. Daraus geht hervor, daß es sowohl für die Lage der Absorptionsmaxima und - minima wie auch für die Absorptionsintensität unwesentlich ist, ob das Oxy-homoxanthin in 8-Stellung unsubstituiert ist, oder ob es einen aliphatischen Rest trägt. Trägt das Oxy-homoxanthin in 8-Stellung jedoch einen aromatischen Rest oder einen aliphatischen, der eine auxochrome Gruppe enthält (im vorliegenden Fall - CH_2OH bezw.-CH_2NH_2), so werden die Maxima und Minima nach kürzeren Wellen hin verschoben. Sie liegen für beide Arten von Substituenten bei nahezu gleichen Wellenlängen. Die Intensitäten sind erhöht uzw. bei aromatischen Substituenten am stärksten.

Die Absorptionskurven der in 9-Stellung substituierten Oxy-homoxanthin-Derivate ähneln in ihrem Verlauf denjenigen der in 8-Stellung aliphatisch substiuierten Derivate. Die Maxima und Minima sind letzteren gegenüber rotwärts verschoben. Der Unterschied der Substituenten, ob aliphatisch oder aromatisch, macht sich erheblich weniger bemerkbar als bei entsprechender Substitution in 8-Stellung. Die Kurve des 9-Methyl-oxy-homoxanthins weist als Besonderheit ein ausgeprägtes Minimum bei 243,5 mμ auf.

10) F.G.F i s c h e r u.W.P.N e u m a n n , A. 572, 230-240 (1951)

Beim 8-Phenyl-9-oxy-oxy-homoxanthin drückt der in 8-Stellung gebundene aromatische Rest der Absorptionskurve sein Gepräge auf. Sie schließt sich in ihrem Verlauf den Kurven des 8-Phenyl- und 8-p-Toluyl-oxy-homoxanthins an. Die Oxy-Gruppe macht sich wiederum durch eine (wenn auch geringe) Erhöhung der Intensität bemerkbar.

Ist sowohl in 8- als auch in 9-Stellung ein aliphatischer Rest gebunden, so schließt sich die Absorptionskurve in ihrem Verlauf demjenigen der in 8-Stellung aliphatisch bezw. der in 9-Stellung substituierten Oxy-homoxanthine an. Durch die zweifache Substitution treten jedoch eine starke Rotverschiebung der Maxima und Minima sowie eine erhebliche Erhöhung der Intensität ein. Das 8-Methyl-9-methyl-oxy-homoxanthin weist ebenso wie das 9-Methyl-oxy-homoxanthin ein Minimum bei 243,5 mμ auf.

7.) Diskussion der Versuchsergebnisse.

In der vorliegenden Arbeit wurde eine neue Synthese des Pyrimidino-pyrimidin-Doppelringes ausgearbeitet. Sie geschieht durch Umsetzung einer cyclischen o-Amino-carbonsäure (Aminoorotsäure) mit unsubstituierten oder substituierten Amidinen oder auch mit Amidoximen. Die Anwendung substituierter Amidine führt zu höheren Ausbeuten als sie mit unsubstituierten Amidinen zu erzielen sind (vergl. S.5 und S.6). Die Kondensation führt je nach der Konstitution des Amidins bezw. des Amidoxims zu in 8-, in 9- oder in 8- und 9-Stellung substituierten Oxy-homoxanthinderivaten. Der erste Schritt der Reaktion besteht in einer Salzbildung des Amidins bezw. Amidoxims mit der Aminoorotsäure. Als nächstes wird vermutlich zwischen der Carboxylgruppe und einem Wasserstoffatom an einem der Stickstoffatome des Amidins oder Amidoxims Wasser abgespalten. (Ein Wasserstoffatom muß an einem der Stickstoffatome vorhanden sein, sonst tritt überhaupt keine Kondensation zwischen den Reaktionspartnern ein, vergl. S.6). Der Ringschluß innerhalb des so entstandenen substituierten Amids der Aminoorotsäure erfolgt dann unter Ammoniak- oder Aminabspaltung zwischen den Wasserstoffatomen ihrer Aminogruppe und dem Stickstoffatom des Amidins (bezw. Amidoxims), das nicht durch Säureamidbildung gefesselt ist. Es ist jedoch in einigen Fällen auch möglich, daß die Reaktion zwischen der Aminogruppe der Aminoorotsäure und einer Stickstoffgruppe des Amidins v o r der Säureamidbildung erfolgt, (die Kondensation mit Benzamidoxim und die Bildung des Oxy-homoxanthins (vergl.S.2), scheinen darauf hinzudeuten). Vielleicht hängt die Reihenfolge der Schritte von der Art des Amidins ab. In jedem Fall ist das Stickstoffatom der Aminogruppe der Aminoorotsäure am Aufbau des neuen Pyrimidinringes beteiligt[11]. Am Stickstoffatom 7 (vergleiche Formel S.1) substituierte Oxy-homoxanthine treten also bei diesen Kondensationen nicht auf. Außer im Falle des N,N-Piperidinoacetamidins ist auch nicht feststellbar, ob der Amin- oder der Iminwasserstoff des Amidins mit der Carboxylgruppe der Aminoorotsäure in Reaktion tritt. Die Kondensation von Aminoorotsäure mit N-Phenyl-N'-methylacetamidin und mit Benzamidoxim deuten darauf hin, daß eine Tautomerisierung des Amidins bezw. Amidoxims unter dem Einfluß der Aminoorotsäure eintreten kann.

Da die Reaktionsfolge erst bei hoher Temperatur (160-200°) verläuft, lassen sich nicht alle Substanzen, die aufgrund ihrer Konstitution dazu geeignet erscheinen, mit Aminoorotsäure kondensieren. In einigen Fällen (z.B. beim Dicyandiamidin und beim Dicyandiamid) verlaufen Umsetzungen der Substanzen mit sich selbst schneller als die Kondensation mit Aminoorotsäure; öfter, z.B. bei der Umsetzung mit Diphenylharnstoff, verhindert die Decarboxylierung der Aminoorotsäure eine Kondensation im gewünschten Sinne.

---

11) K.C l u s i u s , Ang.Ch. 1954, 501.

B. ZUSAMMENFASSUNG.

1.) Es wird eine neue Synthese von substituierten Pyrimidinringen beschrieben, die durch Kondensation von 5-Amino-uracilcarbonsäure-(4) mit N-substituierten bezw. unsubstituierten Amidinen und mit Amidoximen ausgeführt wird. Die Synthese führt zu Derivaten des Oxy-homoxanthins, die in 8-Stellung, 9-Stellung oder in 8- und 9-Stellung substituiert sind; sie gestattet, die neusynthetisierten Stoffe in einer Ausbeute von 35-50 % bezw. 60-70 % d.Th. zu isolieren.
2.) Die Synthese, der fast alle geprüften aliphatischen und aromatischen freien Amidine und die Amidoxime zugänglich sind, wird an einer Reihe von Beispielen zur Ermittlung der besten Reaktionsbedingungen näher untersucht.
3.) Eine größere Anzahl von Verbindungen, die ähnlich konstituiert sind wie Harnstoff, Formamid und die Amidine wird auf ihre Eignung hin geprüft sich mit Aminoorotsäure kondensieren zu lassen.
4.) Die neusynthetisierten Oxy-homoxanthin-Derivate (8-Methyl-, 8-Oxymethyl-, 8-Aminomethyl-, 8-Amyl-, 8-Benzyl-, 8-Phenyl-, 8-p-Toluyl-, 9-Methyl-, 9-Phenyl-, 8-Methyl-9-methyl- und 8-Phenyl-9-oxy-oxy-homoxanthin) werden beschrieben.
5.) Zur weiteren Charakterisierung der dargestellten Oxy-homoxanthin-Derivate werden ihre U.V.-Absorptionsspektren angegeben.

C. EXPERIMENTELLER TEIL.

I. Darstellung der Ausgangssubstanzen.

a.) 5-Amino-uracilcarbonsäure-(4).

Die 5-Amino-uracilcarbonsäure-(4) (=Aminoorotsaure) war von F.G.F i s c h e r und J.R o c h [1] aus 4-Methyl-2-thio-uracil dargestellt worden. Nachdem von den gleichen Autoren ein Verfahren ausgearbeitet worden ist, wonach 4-Methyluracil in einer Ausbeute von 85-90% d.Th. erhalten werden kann, wurde die Aminoorotsaure hieraus auf analogem Wege dargestellt, unter gewisser Abänderung der Reaktionsbedingungen.

12,6 g (0,1 Mol) Methyluracil (trocken, feingepulvert) werden in kleinen Portionen in das eisgekühlte Gemisch von 50 ml rauchender Salpetersäure (D=1,48) und 20 ml konzentrierter Schwefelsäure eingetragen. Das Methyluracil löst sich in dem Säuregemisch klar auf. Die Mischung wird nun mittels eines Tropftrichters in einen 250 ml Zweihalskolben getropft, der sich auf einem siedenden Wasserbad befindet und außer dem Tropftrichter noch einen Rückflußkühler trägt. Von seiner oberen Öffnung werden die sich massenhaft entwickelnden nitrosen Gase abgeführt. Das Reaktionsgemisch wird langsam in den Kolben getropft. Die Geschwindigkeit der Tropfenfolge ist so zu bemessen, daß die Reaktion zügig fortschreitet, sich aber nie eine größere Menge nichtumgesetzten Methyluracils auf einmal im Kolben befindet, da sonst die Reaktion zu heftig und die entstandene Nitroorotsäure zerstört werden würde. Nachdem die ganze Lösung in den Kolben eingetropft ist, erhitzt man noch einige Minuten auf dem Wasserbad und läßt dann erkalten. Hierauf versetzt man das Reaktionsgemisch vorsichtig mit 100 ml Wasser und 50 ml 8 n Kalilauge und läßt 12 Stunden stehen. Während dieser Zeit hat sich das saure Kaliumsalz der Nitroorotsäure grobkristallin und fast vollständig abgeschieden. Die Ausbeuten betragen 15,5 - 16,5 g d.s. 60 - 65 % d.Th. Der Ansatz kann bei Beachtung der nötigen Vorsichtsmaßregeln ohne Bedenken um das Mehrfache erhöht werden. In diesem Falle füllt man jeweils nur einen Teil der Reaktionslösung in den Tropftrichter und bewahrt den Rest weiterhin unter Eiskühlung auf.

Die Reduktion des Kaliumsalzes der Nitroorotsäure zur Aminoorotsäure wurde nach F.G.F i s c h e r und J.R o c h [11] ausgeführt.

b.) Amidine.

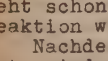
α.) Unsubstituierte salzsaure Amidine.

Die Darstellung der salzsauren Amidine erfolgte aus den Nitrilen über die salzsauren Imidoäther nach dem von A.P i n n e r [9] angegebenen Verfahren, das geringen Änderungen unterworfen wurde:

Die Nitrile wurden zusammen mit wenig mehr als der äquivalenten Menge absoluten Äthanols in absolutem Äther gelöst (etwas das 8-fache der Alkoholmenge). Die Mischung wird in einer mit Gaseinleitungsrohr, Rückflußkühler und KPG - Rührer versehenen und gut gegen Luftfeuchtigkeit gesicherten Apparatur mit Eiswasser gekühlt und hierauf unter lebhaftem Rühren ein ziemlich schneller Strom von trockenem HCl - Gas eingeleitet. Nachdem die Lösung mit dem HCl - Gas gesättigt ist, wird noch 3-4 Stunden weitergerührt, worauf sich der salzsaure Imidoäther fast quantitativ abgeschieden hat. Er wird abgesaugt, noch 2-3 Mal mit absolutem Äther gewaschen und dann im evacuierten Exsiccator über konzentrierter Schwefelsäure und festem Ätzkali von Äther und überschüssigem HCl - Gas befreit. Der salzsäure Imidoäther wird nun in der ausreichenden Menge absoluten Äthanols gelöst und mit einem kleinen Überschuß an absolut alkoholischem Ammoniak (absolutes Äthanol bei 0° mit Ammoniak gesättigt und mit der gleichen Menge Alkohol verdünnt) allmählich und unter Kühlung versetzt, (nach Stunden muß noch ein leichter Geruch nach Ammoniak wahrzunehmen sein). Die Hauptmenge des bei Zugabe des Ammoniaks ausgefallenen Ammonchlorids geht schon nach einigen Stunden in Lösung. Zur Vervollständigung der Reaktion wird 18-24 Stunden auf der Maschine geschüttelt.

Nachdem von evtl. zurückgebliebenem Ammonchlorid abgesaugt worden ist, wird der Alkohol zum größten Teil im Vacuum abdestilliert. Aus der zurückgebliebenen Lösung wird dann das salzsaure Amidin mit absolutem Äther oder Chloroform (über P_2O_5 getrocknet) ausgefällt. Man erhält so ein reineres Produkt, als wenn man den Alkohol restlos abdestillieren würde. Das salzsaure Amidin wird nach dem Absaugen im Vacuum-Exsiccator über konz. H_2SO_4 aufbewahrt.

Auf diese Weise wurden die folgenden unsubstituierten Amidine als salzsaure Salze dargestellt: Acetamidin (a), Oxyacetamidin (b), Aminoacetamidin (c), Acetylaminoacetamidin (d), Capronamidin (e), Phenylacetamidin (f), Benzamidin (g), p-Toluylamidin (h).



R = $-CH_3$ (a); $-CH_2OH$ (b); $-CH_2NH_2$ (c);
$-CH_2NH\,COCH_3$ (d); $-CH_2-(CH_2)_3-CH_3$ (e);
$-CH_2C_6H_5$ (f); $-C_6H_5$ (g); $=C_6H_4CH_3$ (h)

Die Darstellung des Capronitrils geschah aus Capronsäure über das Capronsäureamid und nachfolgender Wasserabspaltung mit P_2O_5 [12]. Wegen der unbefriedigenden Ausbeute wurde das Nitril ferner gemäß folgender Reaktionsfolge dargestellt: n-Butylbromid + Mg ⟶ Grignardverbindung + HCHO ⟶ n - Amylalkohol + PCl_5 ⟶ n - Amylchlorid + Na CN⟶ Capronitril. Die Gesamtausbeute war erheblich besser.

12) A.W.R a l s t o n , "Fatty Acids and Their Derivates". John Wiley and Sons, INC. New York 1948, S. 583 und L.H e n r y , C. 1905, II, 214

Das Oxyacetonitril (Glykolsäurenitril) wurde dargestellt aus Formaldehyd und HCN nach einer Vorschrift von H.M e y e r und K.P o l s t o r f f [13].

Zur Darstellung des Aminoacetamidins wurde vom Methylenaminoacetonitril ausgegangen, das aus Formaldehyd, KCN, Ammonchlorid und Eisessig dargestellt wurde[14]. Bei der Darstellung des entsprechenden salzsäuren Imidoäthers wird die Methylengruppe durch das HCl - Gas abgespalten[15].

Das Acetylaminoacetonitril wurde aus Aminoacetonitril (aus Methylenaminoacetonitril und konzentrierter Salzsäure[15]) durch Umsetzung mit Acetanhydrid erhalten[16].

B) N-Substituierte salzsaure und freie Amidine.

1.) N,N'-Dimethylformamidin.

Das N,N'-Dimethylformamidin wurde analog der Darstellung des N,N'-Diphenylformamidins[17] aus Methylamin und Orthoameisensaureäthylester dargestellt.

14,8 g (0,1 Mol) Orthoameisensäureester wurden in der Kälte mit über Ätzkali getrocknetem Methylamin - Gas gesättigt. Das Reaktionsgefäß wurde nach W ä g e n unter ständigem Einleiten von Methylamin (2-3 Blasen pro Sekunde) auf dem Wasserbad erhitzt. Der im Verlauf der Reaktion abgespaltene Alkohol destilliert langsam ab. Der Fortgang der Reaktion wurde durch Wägen des Reaktionsgefäßes in Abständen von 1/2 Stunde kontrolliert und das Einleiten so lange fortgesetzt, bis keine Gewichtsabnahme mehr festzustellen war (etwa 6 Stunden). Dann wurde noch 10 Minuten ohne Einleiten von Methylamin weiter erhitzt, um das gelöste Amin zu entfernen. Das flüssige Reaktionsgemisch, das nach dem Erkalten vorlag, wurde für die Kondensation mit Aminoorotsäure verwendet.

2.) N,N'-Diphenylformamidin.

Das N,N'-Diphenylformamidin wurde nach dem von R.W a l t h e r [17] angegebenen Verfahren aus Orthoameisensäureester und Anilin dargestellt. Vor der Kondensation mit Aminoorotsäure wurde es einmal aus Ligroin umkristallisiert.

3.) N-Phenyl-N'-methylacetamidin.

Dieses Amidin (wie auch das unter 5.) aufgeführte) wurde dargestellt nach einer von P.O x l e y , W.F.S h o r t u.a.[18] aufgefundenen interessanten Reaktion. Aus Aceton und Hydroxylamin wird das Acetonoxim dargestellt und mit Benzolsulfochlorid zum Acetonoxim-Benzolsulfonat umgesetzt. Dieses wird mit Anilin zusammen in Toluol gelöst, erhitzt und erfahrt eine Beckmannsche Umlagerung zum benzolsulfonsauren Salz des N-Phenyl-N'-methylacetamidins, das aus der fast schwarzen Reaktionslösung auskristallisiert.

Das Amidin wird durch Schütteln mit 2 n NaOH in Freiheit gesetzt und vom Toluol aufgenommen. Nach Abdestillieren des Toluols wird das Amidin bei 1 Torr destilliert.

---

13) H.M e y e r und K.P o l s t o r f f , B. 45, 1911 (1912)
14) Org. Synth. Coll. Vol. I, S. 347
15) Th.C u r t i u s , B. 31, 2490 (1898)
16) T.B.J o h n s o n und E.G a t e w o o d , Am.Soc. 51.1817 (1929)
17) R.W a l t h e r , J.pr. (2), 53, 473 (1896)
18) P.O x l e y , W.F.S h o r t u.a. Soc. 1948, 1619

4.) N,N-Piperidinoacetamidin·HCl.
Die Darstellung dieses salzsauren Amidins geschah analog der von A.P i n n e r[3] angegebenen Methode:
Salzsaurer Acetimidoäthyläther wurde mit Piperidin umgesetzt. Das in der Literatur nicht beschriebene salzsaure Amidin kristallisiert in gerade abgeschnittenen Säulen und schmilzt bei 220°.

$C_7 H_{14} N_2 \cdot HCl$ (162,7) Ber.: N 17,22; Gef.: 17,06

5.) N,N-Diphenyl-N'-methylacetamidin.
Dieses Amidin wurde analog dem N-Phenyl-N'-methylacetamidin aus Acetonoxim-Benzolsulfonat und Diphenylamin dargestellt und bei 1 Torr destilliert.

c.) Stickstoffderivate von Carbonsäuren.
1.) Cyanacetamid.
Dieses Säureamid wurde dargestellt aus Chloressigester und NaCN und Umsetzung des entstandenen Cyanessigesters mit Ammoniak[19].

2.) Thioacetamid.
Die Darstellung geschah nach einer Vorschrift von A.H a n t z s c h [20] aus Acetamid und Phosphorpentasulfid.

3.) Benzamidoxim.
Darstellung aus Benzonitril und Hydroxylamin nach einer im Houben - Weyl, Bd. VIII, S. 694 enthaltenen Vorschrift[21].

4.) Cyanameisensäureimidoäthyläther.
Dieser Imidoäther entsteht nach J.U.N e f [22] durch Einleiten von Chlor in eine wässrige KCN - Lösung unter Zusatz von Äthanol. Er lässt sich bei Atmosphärendruck destillieren (Kp 133°, unter geringer Zersetzung).
Die übrigen zur Kondensation mit Aminoorotsäure herangezogenen Präparate waren handelsübliche, die von E.Merck, Darmstadt, oder anderen Firmen bezogen wurden.

II. Kondensation von Aminoorotsäure mit Amidinen, Harnstoff-, Guanidin- und Carbonsäure-Derivaten.
a.) Kondensation von Aminoorotsäure mit Amidinen.
α)Unsubstituierte Amidine.
Die Kondensation von Aminoorotsäure mit unsubstituierten Amidinen führt zu in 8-Stellung substituierten Oxy-homoxanthinderivaten. Eine Kondensation mit Formamidin wurde nicht ausgeführt, da das zu erwartende Oxy-homoxanthin in guter Ausbeute nach dem von F.G.F i s c h e r und J.R o c h [1] angegebenen Verfahren (Kondensation von Aminoorotsäure mit Formamid) zugänglich ist.
Die Darstellung der Oxy-homoxanthinderivate erfolgt in Pyridin-Lösung. Um eine maximale Ausbeute zu erzielen ist es nicht notwendig, die Aminoorotsäure vor der Reaktion vollständig zu lösen. Folgendes Verfahren hat sich als günstigstes erwiesen:
Möglichst wasserfreies Pyridin (mehrere Tage über festem Ätzkali getrocknet) und fein gepulverte Aminoorotsäure (uzw. 250 ml Pyridin pro 1,7 g (0,01 Mol) Aminoorotsäure) werden in einem Rundkolben vermischt und

19) Org.Synth.,Coll. Vol.I, 249 und 173
20) A.H a n t z s c h , A. 250, 264 (1889)
21) H o u b e n - W e y l , Methoden der Organischen Chemie, IV.Auflage, Bd. VIII, S.694
22) J.U.N e f , A. 287, 296 (1895)

einige Minuten am Rückfluß erhitzt: die Aminoorotsäure löst sich zu 2/3 - 3/4. Man läßt erkalten, wobei sich die Aminoorotsäure z.T. in sehr fein verteilter Form wieder ausscheidet oder auch in der übersättigten Lösung bleibt. Es findet so leichter Salzbildung mit dem zugesetzten Amidin statt, was zu einer geringen Verbesserung der Ausbeute führt (um 2-3 % d.Th.).

Das Amidin wird als salzsaures Salz in einem Schütteltrichter in Pyridin gelöst (etwas mehr Pyridin als zur vollständigen Lösung des salzsauren Amidins notwendig ist), mit festem Ätzkali (etwa 1g auf 5 g salzsaures Amidin) versetzt und durch Schütteln mit etwas mehr als der berechneten Menge gesättigter NaOH-Lösung in Freiheit gesetzt. Es ist notwendig längere Zeit (etwa 10 Minuten) kräftig zu schütteln, um alles Amidin frei zu machen. Man wartet nun einige Minuten bis sich die Pyridinlösung von der unteren Schicht (überschüssige, gesättigte NaOH-Lösung und abgeschiedenes NaCl bezw. KCl) abgesetzt hat und filtriert durch ein mit trockenem Pyridin angefeuchtetes Filter in die erkaltete Pyridinlösung der Aminoorotsäure. Wurde die Amidinlösung einer übersättigten Aminoorotsäurelösung zugesetzt, so fällt ein Teil des sich bildenden Salzes aus. Die gesättigte NaOH-Lösung wäscht man im Schütteltrichter durch zweimaliges Ausschütteln mit etwa je 30 ml Pyridin nach, die ebenfalls in den Reaktionskolben filtriert werden. Hieraus wird nun das Pyridin im Vacuum abdestilliert uzw. bei einer desto niedrigeren Temperatur, je empfindlicher das Amidin ist.

Es empfiehlt sich nicht, die Menge des Pyridins zu verringern, da dann mehr Aminoorotsäure ungelöst bliebe. Wie Versuche zeigten, ist es jedoch ebenso unzweckmäßig, mehr Pyridin zu verwenden.

Nach dem Entfernen des Pyridins wird das trockene, schwachgelbe Amidinsalz der Aminoorotsäure im Ölbad langsam auf 150-160° (Badtemperatur) erhitzt und 20 Minuten auf dieser Höhe gehalten. Schon unterhalb dieser Temperatur hat die Kondensation zwischen Aminoorotsäure und Amidin mit merklicher Geschwindigkeit eingesetzt, uzw. zunächst die Abspaltung von H_2O (ab etwa 130-150°) was sich durch Feuchtwerden des Kolbeninhalts und Absetzen von Wassertröpfchen an den kälteren Teilen des Reaktionskolbens zu erkennen gibt. Bei 150-160° setzt die Abspaltung von NH_3 in geringem Maße ein, wie sich durch Geruch bezw. Indikatorpapier nachweisen läßt.

Die Temperatur wird nun langsam auf 210-220° gesteigert, wobei die Abspaltung von Ammoniak zunimmt und zur Vervollständigung der Reaktion 30 Minuten auf 220° gehalten. Von etwa 190° an beginnt der Kolbeninhalt sich dunkel zu färben und nimmt schließlich eine braunrote Farbe an.

Das Mengenverhältnis von Aminoorotsäure zu Amidin wird bei den empfindlicheren Acet-, Oxyacet- und Acetaminoacetamidinen so gewählt, daß es 1:6 Mole beträgt. Bei den stabileren Phenylacet-, Benz- und p-Toluyl-amidinen genügt ein Molverhältnis von 1:4 bis 1:5.

Die Aufarbeitung des Kolbeninhaltes geschieht am besten folgendermaßen: Zur Entfernung des entstandenen Nitrils (durch Zersetzung des Amidins) wird das erkaltete Reaktionsgemisch mit wenig Methanol gewaschen, wodurch gleichzeitig ein großer Teil der dunklen Nebenprodukte entfernt wird. Der Rückstand wird durch Behandeln mit wässrigem Ammoniak in Lösung gebracht. Die stark rotbraungefärbte Lösung wird nun 4-6 mal mit nicht zu großen Portionen Tierkohle aufgekocht und filtriert. Hierdurch wird schließlich eine gelblich gefärbte Lösung des Reaktionsproduktes erhalten. Die weitere Reinigung geschieht am besten auf folgende Weise:

Man tropft zu der heißen, ammoniakalischen Lösung des Oxy-homoxanthinderivates langsam solange verdünnte Essigsäure (40-50%ig) bis sich die Hauptmenge des Derivates in kristalliner Form abgeschieden hat, die Lösung jedoch noch deutlich nach Ammoniak riecht. Der Niederschlag ist nunmehr fast farblos während die Verunreinigungen in der gelblichen Mutterlauge geblieben sind. Durch zwei- bis dreimalige Wiederholung dieser Operation (Auflösen in verdünntem Ammoniak und Fällen mit Essigsäure bis fast zur Neutralisation) erhält man so die Substanzen völlig farblos.

Um größere, gut ausgebildete Kristalle zu erhalten, stellt man die abgekühlte, ammoniakalische Lösung des Oxy-homoxanthinderivates in einen Exsiccator, der mit einer größeren Menge konzentrierter Schwefelsäure beschickt ist. Der Exsiccator wird schwach evakuiert. Im Laufe einiger Tage kristallisieren die Substanzen in schön ausgebildeten Kristallen aus.

Die ziemlich mühsame und mit Substanzverlusten verbundene Reinigung der Kondensationsprodukte kann man zum größen Teil umgehen, wenn man das Darstellungsverfahren wie folgt abändert: Man versetzt vor dem Erhitzen das zum Lösen der Aminoorotsäure bestimmte Pyridin mit Chinolin (uzw. 2o ml je 1,7 g (0,01 Mol) Aminoorotsäure) und läßt nach dem Abdestillieren des Pyridins die Kondensation in dem zurückgebliebenen Chinolin vor sich gehen. Das Erhitzen erfolgt wie oben angegeben. Nach Erkalten des Reaktionsgemisches scheidet sich das Kondensationsprodukt bräunlichgelb aus. Die Verunreinigungen bleiben zum größten Teil im Chinolin gelöst. Zur vollständigen Abscheidung des Reaktionsproduktes wird mit 50%iger Essigsäure im Überschuß versetzt, der Niederschlag abgesaugt und mit wenig Methanol gewaschen. Das so erhaltene Oxy-homoxanthin-Derivat ist bereits nach einmaligem Kochen seiner ammoniakalischen Lösung mit Tierkohle fast farblos. Die Ausbeuten an Rohprodukt liegen bei dieser Darstellungsweise allerdings bis zu 4 % unter denen des oben beschriebenen Verfahrens, doch wird dieser Nachteil durch die einfachere und mit weniger Verlusten verbundene Reinigung größtenteils wieder wettgemacht.

1.) Acetamidin.

Die Umsetzung wurde mit 1,7 g (0,01 Mol) Aminoorotsäure und 5,6 g (0,06 Mol) Acetamidin. HCl in der beschriebenen Weise durchgeführt. Das Pyridin wurde bei etwa 45° i.V. abdestilliert.

Im zerstreuten Tageslicht fluoresziert die ammoniakalische Lösung des 8-Methyl-oxy-homoxanthins schwach violettblau. Die Verbindung kristallisiert in langen, schmalen, farblosen Blättchen, die vielfach zu Säulen zusammengewachsen sind. Sie enthält ein Mol Kristallwasser, das auch bei mehrstündigem Trocknen bei 140° unter Atmosphärendruck oder 110° und 0,4 Torr nicht abgegeben wird. Die Ausbeute beträgt nach einmaligem Umfällen des Rohproduktes 0,73 g, d.s. 35 % d.Th. (bezogen auf Aminoorotsäure).

Beim Erhitzen im Kupferblock wird die Substanz ab etwa 360° gelblich und zersetzt sich zwischen 380° und 400° langsam unter Dunkelfärbung.

5,406 mg: 7,905 mg CO_2; 1,850 mg H_2O
2,206 mg: 0,540 ccm N; 30,5°; 729 mm
$C_7H_6O_3N_4$. 1 H_2O (212,2) Ber.: C 39,62; H 3,80; N 26,41;
Gef.: 39,88; 3,83; 26,42;

Das dunkelgrüne Kupfersalz kristallisiert in gerade abgeschnittenen, schmalen Säulen.

2.) Oxyacetamidin (Glykolsäureamidin)

1,7 g Aminoorotsäure wurden mit aus 6,6 g seines saalzsauren Salzes freigemachtem Oxyacetamidin kondensiert. Das Abdestillieren des Pyridins erfolgte bei etwa 55° i.V.

Nach dem Aufarbeiten kristallisiert das 8-Oxymethyl-oxy-homoxanthin in fast farblosen Blättchen. Die Ausbeute beträgt 0,71 g, d.s. etwa 34 % d.Th. Aus ammoniakalischer Lösung kristallisiert die Verbindung als Mono-Ammoniumsalz.

4,818 mg: 6,630 mg CO_2; 1,740 mg H_2O
1,910 mg: 0,578 ccm N; 27°, 731 mm
$C_7H_6O_4N_4$. 1 NH_3 (227,2) Ber.: C 37,00; H 3,99; N 30,83;
Gef.: 37,82; 4,04; 33,12;

Die Substanz ist nur sehr schwer farblos und analysenrein zu erhalten. Seine ammoniakalische Lösung bleibt auch nach häufigem Aufkochen mit Tierkohle gelb. Fällt man die Verbindung aus der warmen, ammoniakalischen Lösung durch tropfenweise Zugabe von Essigsäure, so scheiden sich zunächst fast farblose Kristalle aus, die aber bereits nach kurzer Zeit eine rosa Färbung annehmen. Eine ammoniakalische Lösung der Substanz verfärbt sich innerhalb 2-3 Tagen in der Kälte und im Dunkeln zunehmend gelb; die aus dieser Lösung gefällten Kristalle sind ziemlich stark rosa gefärbt. Läßt man die Substanz nach dem Fällen mit Essigsäure unter der Mutterlauge stehen, so verfärbt sie sich ebenfalls innerhalb weniger Tage, auch im Dunkeln, rosa bis rot. Im Kupferblock beginnt sie ab 320° sich zu zersetzen (unter Dunkelfärbung). Das Kupfersalz ist olivgrün und kristallisiert in rhomboiden Tafeln.

3.) Amino- und Acetylaminoacetamidin.

5,6 g (0,06 Mol) salzsaures Aminoacetamidin wurden in Pyridin gelöst, das Amidin durch Schütteln mit konz. NaOH in Freiheit gesetzt und 1,7 g (0,01 Mol) Aminoorotsäure zugesetzt, die mit 250 ml Pyridin versetzt, erhitzt und abgekühlt worden waren. Nach dem Abdestillieren des Pyridins i.V. begann sich der langsam auf 150° erhitzte Ruckstand bereits bei 140° dunkel zu färben; nachdem die Temperatur etwa 20 Minuten auf 150° gehalten worden war, war er fast schwarz geworden. Das Reaktionsgemisch wurde dann auf 220° erhitzt und 1/2 Stunde auf dieser Temperatur belassen. Die ammoniakalische Lösung des erkalteten Kolbeninhalts war braunschwarz und ließ sich auch durch siebenfaches Kochen mit Tierkohle, nicht merklich entfärben; nach Ansäuern mit Essigsäure fiel nichts aus. Die Reaktion war somit nicht in der beabsichtigten Art verlaufen: Aminoorotsäure und Amidin hatten sich jedes für sich zersetzt.

Ein weiterer Versuch wurde daher mit Acetylaminoacetamidin unternommen 9 g (0,06 Mol) salzsaures Acetylaminoacetamidin und 1,7 g (0,01 Mol) Aminoorotsäure wurden, wie im vorhergehenden Versuch beschrieben, behandelt. Nach Ende der Reaktion war der Kolbeninhalt weit weniger dunkel gefärbt. Nach dem Aufarbeiten wurden 0,7 g einer fast farblosen Substanz erhalten, die in dünnen Blättchen kristallisierte. Bei der erhaltenen Substanz handelt es sich um das 8-Aminomethyl-oxy-homoxanthin. Die Acetylgruppe ist somit bereits während des Erhitzens des Reaktionsgemisches hydrolytisch abgespalten worden. Die Verbindung enthalt nach dem Trocknen bei 138°, 0,8 Torr, noch 0,5 Mol Kristallwasser.

4,929 mg: 6,865 mg CO_2: 1,770 mg H_2O
2,010 mg: 0,619 ccm N_2, 30°, 727 mm
$C_7H_7O_3N_5 \cdot 0,5\ H_2O$ (218,2) Ber.: C 38,53; H 3,70; N 32,10;
Gef.: 38,46; 4,07; 33,20;

Auch diese Verbindung läßt sich nur sehr schwer reinigen, da sie hartnäckig gefärbte Nebensubstanzen adsorbiert, die sich durch Behandeln mit Tierkohle nicht ganz entfernen lassen. Im Kupferblock tritt ab etwa 320° Zersetzung ein. Das olivfarbene Kupfersalz kristallisiert in rhombischen Blättchen.

4.) Capronamidin.

Der Versuch wurde mit 1,7 g Aminoorotsaure und 9,0 g Capronamidin · HCl in der beschriebenen Weise ausgeführt. Das Vacuum wurde so gewählt, daß das Pyridin bei etwa 60° überdestillierte.

Nach einmaligem Umfällen erhält man 1,2 g des Kondensationsproduktes, d.s. 48 % d.Th. Die ammoniakalische Lösung auch dieses Oxy-homoxanthin-Derivates fluoresziert im zerstreuten Tageslicht, allerdings schwächer

als die des 8-Methyl-oxy-homoxanthins. Das 8-Amyl-oxy-homoxanthin kristallisiert in dünnen rhomboiden, farblosen Blättchen. Im Kupferblock färbt sich die Substanz ab 330°-335° dunkel und erleidet zwischen 360° und 380° Zersetzung.

4,856 mg: 9,320 mg CO_2; 2,340 mg H_2O
2,338 mg: 0,492 ccm N; 27,5°; 731 mm
$C_{11}H_{14}O_3N_4$ (250,25) Ber.: C 52,79; H 5,64; N 22,39;
Gef.: 52,42; 5,40; 22,95;

Das Kupfersalz, dessen Kristallisation man zweckmässig durch Erwärmen beschleunigt, ist blaugrau gefärbt und kristallisiert in feinen Nädelchen.

5.) Phenylacetamidin.

Aus 10,2 g (0,06 Mol) salzsaurem Phenylacetamidin wird die Base wie beschrieben mit Alkali in Freiheit gesetzt. Die Amidinlösung wird in die Lösung von 1,7 g (0,01 Mol) Aminoorotsäure in Pyridin filtriert, das Pyridin bei 60° abdestilliert und der Rückstand im Ölbad erhitzt. Nach Aufarbeitung und einmaligem Umfällen erhält man 1,4 g des Kondensationsproduktes (52 % d.Th.), das nach der Reinigung in dünnen, farblosen Blättchen kristallisiert, unter denen als charakteristische Kristallform Dreiecke mit eingewinkelter Hypothenuse auftreten, die z.T. mit der Spitze zusammengewachsen sind. Die ammoniakalische Lösung des 8-Benzyl-oxy-homoxanthins fluoresziert ebenfalls schwach im zerstreuten Tageslicht. Im Kupferblock tritt ab 340° Verfärbung und ab etwa 370° Zersetzung ein.

4,877 mg; 10,370 mg CO_2; 1,700 mg H_2O
2,270 mg: 0,426 ccm N, 27,5°, 731 mm
$C_{13}H_{10}O_3N_4$ (270,2) Ber.: C 57,77; H 3,73; N 20,73;
Gef.: 58,00; 3,90; 20,44;

Das grüne Kupfersalz kristallisiert in dünnen Nadeln.

6.) Benzamidin.

1,7 g (0,01 Mol) Aminoorotsäure werden mit 250 ml Pyridin erhitzt. Die Lösung von 9,4 g (0,06 Mol) salzsaurem Benzamidin in Pyridin wird mit festem KOH und gesättigter NaOH-Lösung kräftig geschüttelt. Die Amidinlösung wird in die erkaltete Aminoorotsäurelösung filtriert und das Pyridin bei 65° abdestilliert. Nach dem Erhitzen im Ölbad, Aufarbeiten und einmaligen Umfällen erhält man 1,3 g 8-Phenyl-oxy-homoxanthin, d.s. 51 % d.Th. Die Substanz kristallisiert in feinen, spitzen, farblosen Nädelchen, die z.T. verfilzt und zu Bündelchen vereinigt sind. Im Kupferblock tritt erst ab 360° Gelbfärbung ein und bei 390°-400° Zersetzung.

Das Kupfersalz kristallisiert in langen, schmalen, glänzenden Blättchen und hat eine graugrüne Farbe.

4,824 mg: 9,925 mg CO_2; 1,400 mg H_2O
2,598 mg: 0,549 ccm N; 28,0°; 718 mm
$C_{12}H_8O_3N_4$ (256,2) Ber.: C 56,25; H 3,15; N 21,87;
Gef.: 56,20; 3,25; 22,62;

7.) p-Toluylamidin.

Die Darstellung erfolgt mit 1,7 g Aminoorotsäure und 10,2 g (0,06 Mol) salzsaurem Toluylamidin ganz analog der Darstellung des 8-Phenyl-oxy-homoxanthins, mit dem Unterschied, daß das Pyridin bei etwa 90° abdestilliert wird. Die Ausbeute beträgt nach einmaligem Umfällen 1,35 g, d.s. 50 % d.Th. Die Substanz kristallisiert in langen, dünnen, farblosen Nadeln. Im Kupferblock setzt bei 360° Verfärbung ein und ab 385° Zersetzung.

4,985 mg: 10,430 mg CO_2; 1,760 mg H_2O
2,305 mg: 0,429 ccm N; 26,5°; 732 mm
$C_{13}H_{10}O_3N_4$ (270,2) Ber.: C 57,77; H 3,73; N 20,73;
Gef.: 57,08; 3,95; 20,45;

Das Kupfersalz ist graugrün, glänzend und kristallisiert in schönen, geraden Nadeln.

ß) N-substitutierte Amidine.

Bei der Kondensation von Aminoorotsäure mit N-substituierten Amidinen entstehen in 8-, 9- oder in 8- und 9-Stellung substituierte Oxy-homoxanthin-Derivate. Das substituierte Amidin wird in etwa 6-fach molarem Überschuß mit getrockenter, feingepulverter Aminoorotsäure in einem kleinen Erlenmeyerkölbchen gemischt und langsam auf 150° erhitzt. (Ausnahme: N,N-Piperidinoacetamidin, s.S.21). Auf dieser Höhe wird die Temperatur etwa 20 Minuten belassen, dann im Verlauf 1/4 Stunde auf 220° gesteigert und eine weitere 1/2 Stunde gehalten.

Zur Aufarbeitung wird das erkaltete Reaktionsgemisch mit warmer, verdünnter Salzsäure behandelt, dann in Ammoniak gelöst und mit Tierkohle entfärbt. Aus der warmen, ammoniakalischen Lösung wird darauf das Kondensationsprodukt mit 50%iger Essigsäure, tropfenweise zugegeben, gefällt. Die Reinigung dieser Oxy-homoxanthin-Derivate ist durchweg leichter als jene der aus unsubstitutierten Amidinen erhaltenen Stoffe, da das Reaktionsgemisch am Ende des Erhitzens nicht so dunkel ist und die Nebensubstanzen sich leichter entfernen lassen.

8.) N,N'-Dimethylformamidin.

In 4,3 g (0,06 Mol) N,N'-Dimethylformamidin werden 1,7 g (0,01 Mol) Aminoorotsäure eingetragen. Das Gemisch wird langsam - damit die Aminoorotsäure in Lösung gehen kann, (Dauer etwa 3/4 Stunden)- bis zur Trockne erhitzt und dann im Laufe von 30 Minuten bis auf 220°. Zwischen 140° und 150° spaltet sich Wasser ab und von etwa 160° an Methylamin. Bei ungefähr 175° beginnt der Kolbeninhalt wieder flüssig zu werden und färbt sich von 185° an dunkelrot.

Außer dem methylierten Oxy-homoxanthin, das aus Wasser in Blättchen kristallisiert, entsteht eine zweite, in Nadeln sich ausscheidende Substanz, die durch Umkristallisation schwer abzutrennen ist. Daher arbeitet man zweckmäßig wie folgt auf: Die Reaktionsmasse wird nach dem Erkalten mit wenig Wasser ausgezogen und dann in 50 ml kochendem Wasser aufgeschlämmt. Hierauf versetzt man tropfenweise mit 6n NaOH bis völlige Lösung eingetreten ist. Aus der mit Tierkohle entfärbten Lösung scheidet sich beim Stehenlassen (im Eisschrank) das Na-Salz des 9-Methyl-oxy-homoxanthins in farblosen, dünnen Nadeln aus. Nach dem Absaugen wird in wenig heißem Wasser gelöst und durch Ansäuern mit 50%iger Essigsäure die freie Verbindung in farblosen, rechteckigen Blättchen erhalten. Die Ausbeute betrug 1,2 g (62 % d.Th.) Im Kupferblock erleidet die Verbindung bis 360° keine Veränderung, bei 380° tritt Zersetzung ein unter Bildung eines Sublimats:

4,735 mg: 7,600 mg CO_2; 1,400 mg H_2O
$C_7H_6O_3N_4$ (194,15) Ber.: C 43,40; H 3,12; N 28,86;
Gef.: 43,79; 3,31; -.

Das grüne Kupfersalz kristallisiert in rhombischen Blättchen.

9.) N,N'-Diphenylformamidin.

11,8 g (0,06 Mol) N,N'-Diphenylformamidin werden auf 150° erhitzt. (F 139°). In die Schmelze werden 1,71 g (0,01 Mol) Aminoorotsäure eingetragen und die Temperatur im Laufe von 10 Minuten auf 160° erhöht, wobei der größte Teil der Aminoorotsäure in Lösung geht. Dann wird die Temperatur im Verlauf 1/2 Stunde auf 220° gesteigert. Ab etwa 185° färbt sich das Reaktionsgemisch dunkelrot. Zur Aufarbeitung wird erkaltete Schmelze mit wenig verdünnter Salzsäure ausgezogen, dann in wenig heißem, verdünnten Ammoniak gelöst; nach Entfärbung der Lösung mit Tierkohle wird mit 50%iger Essigsäure gefällt. Ein schwerlösliches Natriumsalz bildet die Verbindung nicht. Sie läßt sich aber gut aus Wasser umkristallisieren und scheidet sich daraus in charakteristischen, sehr dünnen, langen gekrümmten und verschlungenen Fäden aus, die wie ein Wattebausch die ganze Flüssigkeit erfüllen. Die Ausbeute betrug 1,9 g (72 % d.Th.). Die Substanz enthält nach dem Trocknen bei 138°, 0,6 Torr noch 0,5 Mol H_2O. Die Verbindung schmilzt bei 322°-324° unter Dunkelfärbung und Bildung eines Sublimats.

4,806 mg: 9,570 mg CO_2; 1,630 mg H_2O
2,040 mg: 0,372 ccm N, 21°, 736 mm
$C_{12}H_8O_3N_4$. 0,5 H_2O (265,2) Ber.: C 54,34; H 3,42; N 21,13;
Gef.: 54,33; 3,80; 20,52;

Das Kupfersalz ist bläulich-grün und kristallisiert in sechseckigen Blättchen.

10.) N-Phenyl-N'-methylacetamidin.

9 g (0,06 Mol) N-Phenyl-N'-methylacetamidin werden auf 75° erhitzt (F 72°). In die Schmelze trägt man 1,7 g (0,01 Mol) Aminoorotsäure ein und erhitzt die Mischung langsam auf 150°. Die Aminoorotsäure löst sich z.T. auf, und die Mischung wird zu einem dickflüssigen Brei. Die Temperatur wird nun im Verlauf 1/4 Stunde auf 220° erhöht, wobei die Mischung dünnflüssiger wird und 1/2 Stunde auf dieser Höhe belassen. Zwischen 170° und 180° spaltet sich Anilin ab, und der Kolbeninhalt wird dunkelrotbraun. Nach dem Aufarbeiten erhält man 1,4 g (d.s. 68 % d.Th.) einer farblosen Substanz. Das 8-Methyl-9-methyl-oxy-homoxanthin läßt sich leicht reinigen und kristallisiert nach einmaligem Aufkochen seiner ammoniakalischen Lösung mit Tierkohle und zweimaligem Umfällen einheitlich in langen, schmalen, an beiden Enden zugespitzten Blättchen. Die ammoniakalische Lösung dieses Oxy-homoxanthin-Derivates fluoresziert im zerstreuten Tageslicht deutlich dunkelviolett. Beim Erhitzen im Kupferblock tritt ab 345° langsam Gelbfärbung und ab 370° Zersetzung ein.

5,138 mg: 8,620 mg CO_2; 1,920 mg H_2O
2,070 mg: 0,512 ccm N; 30°; 727 mm;
$C_8H_8O_3N_4$ (208,2) Ber.: C 46,15; H 3,87; N 26,91;
Gef.: 45,77; 4,18; 26,67;

Das grüne Kupfersalz kristallisiert in rhombischen Blättchen.

11.) N,N-Piperidinoacetamidin.

Aus 9,7 g (0,06 Mol) salzsaurem N,N-Piperidinoacetamidin, in Pyridin gelöst, wird die Base in Freiheit gesetzt und die Lösung in einen Tropftrichter filtriert. 1,7 g (0,01 Mol) Aminoorotsäure werden in einem 500er-Kolben mit 250 ml Pyridin versetzt und erhitzt. Während das Pyridin abdestilliert (bei Atmosphärendruck) wird die Lösung des Amidins in Pyridin langsam in den Kolben eintropfen gelassen. Nach wenigen Minuten beginnt sich das Amidinsalz der Aminoorotsäure flockig abzuscheiden, so dass der Kolbeninhalt allmählich zu einem dicken Brei wird. Nachdem das Pyridin abdestilliert ist, wird der Rückstand auf 150°-160° erhitzt und 20 Minuten auf dieser Temperatur gehalten. Dann wird im Verlauf 1/4 Stunde die Temperatur auf 220° gesteigert und für 1/2 Stunde auf dieser Höhe belassen. Bei 170°-180° tritt starker Geruch nach Piperidin auf. Nach der Aufarbeitung, gemäß den Angaben in den vorherigen Abschnitten, erhält man 1,35 g (d.s. 63 % d.Th.) einer farblosen, in langen, schmalen Blättchen kristalli-

sierenden Substanz, deren ammoniakalische Lösung im zerstreuten Tageslicht schwach violettblau fluoresziert.

Wie durch die Elementaranalyse, durch Vergleich der Kristallform, der Löslichkeit, der Fluoreszenz im gefilterten U.V.-Licht und des Verhaltens beim Erhitzen über 300° festgestellt wurde, ist die isolierte Verbindung 8-Methyl-oxy-homoxanthin, also dieselbe Substanz wie sie bei der Kondensation von Aminoorotsäure mit Acetamidin erhalten wird. Sie enthält ebenfalls pro Mol 1 Mol H_2O, das bei 138°, 0,4 Torr nicht abgegeben wird;

4,876 mg: 7,120 mg CO_2; 1,700 mg H_2O
2,726 mg: 0,674 ccm N; 26°; 726 mm
$C_7H_6N_4.1H_2O$ (212,2) Ber.: C 39,62; H 3,80; N 26,41
Gef.: 39,84; 3,90; 26,97.

12.) N,N-Diphenyl-N'-methylacetamidin.

13,4 g (0,06 Mol) N,N-Diphenyl-N'-methylacetamidin wurden auf 110° erhitzt (F 103°) und in die Schmelze 1,7 g (0,01 Mol) Aminoorotsäure eingetragen. Das Erhitzen erfolgte wie bei der Anwendung von N-Phenyl-N'-methylacetamidin unter 10.) angegeben. Der Kolbeninhalt war nach Beendigung des Erhitzens tiefschwarz. Bei der Aufarbeitung konnte keine kristalline Substanz isoliert werden.

b.) Versuche mit Harnstoff- und Guanidinderivaten.

13.) Diphenylharnstoff.

12,7 g (0,06 Mol) Diphenylharnstoff wurden bis eben über den Schmelzpunkt erhitzt (F 239°) und dann mit 1,7 g (0,01 Mol) Aminoorotsäure versetzt. Die Schmelze schäumte auf, was auf die Decarboxylierung der Aminoorotsäure zurückzuführen ist. Die Temperatur wurde für etwa 1/2 Stunde auf 240° gehalten, wobei sich die Schmelze bräunlichgelb färbte. Nach der Aufarbeitung wurde nur unveränderter Diphenylharnstoff erhalten.

14.) Semicarbazid. HCl.

6,7 g (0,06 Mol) Semicarbazid. HCl wurden 10° über den Schmelzpunkt erhitzt (F 175°). Die Schmelze war zähflüssig und begann bereits sich zu zersetzen. 1,7 g (0,01 Mol) Aminoorotsäure wurden in die Schmelze eingetragen und die Temperatur der Mischung langsam auf 220° erhöht. Die zähflüssige Schmelze blähte sich stark auf und entwickelte erhebliche Mengen Ammoniak. Das Reaktionsgemisch ist am Ende des Erhitzens grünlichbraun. Auf keine Weise ließ sich daraus eine kristalline Substanz erhalten.

15.) Dicyandiamidin (Guanylharnstoff)

Freies Dicyandiamidin:

9 g (0,03 Mol) Dicyandiamidin-Sulfat wurden in Wasser gelöst und mit der berechneten Menge $Ba(OH)_2$ versetzt. In die vom $BaSO_4$ abzentrifugierte wässrige Lösung des freien Dicyandiamidins wurden 1,7 g (0,01 Mol) Aminoorotsäure eingetragen. Nach dem Abdestillieren des Wassers i.V. wurde der trockene Rückstand auf 150° erhitzt, 20 Minuten bei dieser Temperatur belassen, weiter auf 220° erhitzt und 1/2 Stunde so gehalten. Die Aufarbeitung geschah wie auf Seite 20 angegeben. Man erhält 1 g einer farblosen Substanz, die in dünnen, kleinen Nadeln einheitlich kristallisiert.

4,848 mg: 0,035 mg CO_2; 1,580 mg H_2O
1,892 mg: 0,861 ccm N; 27°; 731 mm;
Gef.: C 28,38; H 3,65; N 49,82;

Aufgrund seiner Konstitution hätten sich aus Dicyandiamidin durch Kondensation mit Aminoorotsäure folgende Oxy-homoxanthinderivate bilden können: Oxy-homoharnsäure; 9-Amidino-oxy-homoharnsäure; 8-Amino-, 8-Ureido- und 8-Amino-9-carbonamido-oxy-homoxanthin. Wie ein Vergleich der Analysenergebnisse mit den errechneten Werten dieser Verbindungen zeigt, ist bei der Reaktion keine von ihnen entstanden.

Bei der isolierten Substanz handelt es sich offensichtlich um dieselbe, die J.S ö l l und A.S t u t z e r durch Erhitzen von Dicyandiamidin auf 150° erhalten haben. Diese Autoren geben folgende Analysenergebnisse an: C 28,09; H 4,31; N 51,27;

Die bei obigem Versuch erhaltene Verbindung zeigt nicht die charakteristische Fluoreszenz der Oxy-homoxanthin-Derivate und verhält sich auch in Bezug auf die Löslichkeit in wässrigem Ammoniak und in Wasser anders. Beim Erhitzen verändert sie sich bis 360° nicht.

Dicyandiamidin-Sulfat.

Diese Verbindung wurde in 6-fach molarem Überschuß mit Aminoorotsäure zusammen erhitzt. Aus dem Reaktionsgemisch konnte außer 5-Amino-uracil keine definierte Substanz isoliert werden.

16.) Dicyandiamid.

5 g (0,06 Mol) Dicyandiamid wurden eben über den Schmelzpunkt (F 205°) erhitzt und 1,7 g (0,01 Mol) Aminoorotsäure in kleinen Portionen eingetragen, obwohl unmittelbar nach Eintragen der ersten Portion in der Schmelze unter Aufschäumen eine heftige Reaktion eingesetzt hatte. Die zähflüssige Masse wurde dann 1/2 Stunde auf einer Temperatur von 220° gehalten. Aus dem Reaktionsgemisch wurden nach der Aufarbeitung etwa 3,8 g einer farblosen Substanz erhalten, die nach dem Umkristallisieren aus Wasser einheitlich in dicken Kristallen ausfiel, die unter dem Mikroskop wie Kandiszucker aussehen.

4,962 mg: 5,225 mg CO_2; 2,090 H_2O
1,486 mg: 0,910 ccm N; 27°; 725 mm.

Wie durch Vergleich der Kristallform, des Verhaltens beim Erhitzen (Sublimation) und der Löslichkeit in verschiedenen Lösungsmitteln festgestellt wurde, handelt es sich bei der isolierten Substanz um Melamin.

$C_3H_6N_6$ (126,1)
Ber.: C 28,57; H 4,80; N 66,65;
Gef.: 28,73; 4,71; 66,45;

Auch ein weiterer Versuch, bei dem Dicyandiamid und Aminoorotsäure zusammen mit Na-Äthylat in Äthanol gekocht und nach Abdestillieren des Alkohols auf 220° erhitzt wurden, zeigte keine Reaktion zwischen Dicyandiamid und Aminoorotsäure.

17.) Guanidin.

Freies Guanidin:

Aus 5,7 g (0,03 Mol) Guanidincarbonat in Wasser wurde die Base freigemacht und mit 1,7 g Aminoorotsäure vereinigt. Nach Entfernen des Wassers i.V. wurde der trockene Rückstand langsam auf 150° erhitzt, die Temperatur nach etwa 20 Minuten auf 220° erhöht und 1/2 Stunde auf dieser Höhe gehalten. Nach der Aufarbeitung der Reaktionsmasse wurde eine farblose Substanz erhalten, die in kleinen, dünnen, spitzen Nädelchen kristallisiert. Sie löst sich ziemlich schwer in wässrigem Ammoniak und zeigt im Kupferblock bis 360° keine Veränderung. Ein kristallines Kupfersalz bildet sie nicht.

5,179 mg: 5,635 mg CO_2; 1,740 mg H_2O
2,080 mg: 0,922 ccm N; 27,5°; 726 mm
Gef.: C 29,75; H 3,77; N 48,10;

Für das 8-Amino-oxy-homoxanthin, das bei erwartungsgemäßem Verlauf der Kondensationsreaktion hätte entstanden sein müssen, errechnet sich: C 36,93; H 2,64; N 35,89; Die isolierte Substanz kann somit nicht das er-

wartete Oxy-homoxanthin-Derivat sein. Sie zeigt auch nicht die charakteristische Fluoreszenz im gefilterten U.V.-Licht wie sie die Oxy-homoxanthin-Derivate aufweisen.

Ebenso wenig kommen ein Guanaminderivat[23] der Aminoorotsäure oder ein Kondensationsprodukt von Aminoorotsäure mit Diguanid[24] in Betracht.

Guanidincarbonat.

Ein weiterer Versuch wurde mit Guanidincarbonat unternommen. In die Schmelze (210°; F 197°) von 5,7 g (0,03 Mol) Guanidincarbonat wurden 1,7 g Aminoorotsäure eingetragen und die Mischung 1/2 Stunde lang auf 220° erhitzt. Aus dem dunklen Kolbeninhalt konnte in diesem Fall kein kristallisiertes Produkt isoliert werden. Während des Erhitzens hatte sich der Kolbeninhalt unter Gasentwicklung (u.a. NH_3) stark zersetzt.

18.) N,N',N"-Triphenylguanidin.

Da die Versuche mit freiem Guanidin und mit einem Guanidinsalz nicht die gewünschten Produkte geliefert hatten, wurde ein weiterer Versuch mit N,N',N"-Triphenylguanidin unternommen. 17,3 g (0,06 Mol) Triphenylguanidin wurden auf 160° erhitzt (F 144°) und in die Schmelze 1,7 g (0,01 Mol) Aminoorotsäure eingetragen. Die Temperatur des Gemisches wurde für 20 Minuten auf 150° und dann für 1/2 Stunde auf 220° gehalten. Nach der Aufarbeitung erhält man eine farblose Substanz, die in dünnen, kurzen Nadeln kristallisiert und folgende Analysenwerte liefert:

4,946 mg: 9,325 mg CO_2; 1,850 mg H_2O
1,932 mg: 0,378 ccm N; 26°; 723 mm;
Gef.: C 51,87; H 4,22; N 21,52;

Die Verbindung gibt kein Kupfersalz und zersetzt sich ohne definierten Schmelzpunkt ab 316° im Kupferblock. Sie fluoresziert im U.V.-Licht grünlichblau.

Wie die Analysenwerte und die Eigenschaften der isolierten Verbindung zeigen, handelt es sich bei ihr nicht um ein Oxy-homoxanthinderivat. Es liegt weder 8-Anilino-9-phenyl-, noch 8-Oxy-9-phenyl-oxy-homoxanthin, noch das Anilid der Aminoorotsäure vor.

c.) Versuche mit Stickstoffderivaten von Carbonsäuren (ausser Amidinen)

19.) Benzonitril.

6,2 g (0,06 Mol) Benzonitril und 1,7 g (0,01 Mol) Aminoorotsäure wurden in einem mit einem Steigrohr versehenen Kölbchen gemischt und im Verlauf 1/4 Stunde auf 150° erhitzt. Nach 20 Minuten wurde die Temperatur, ebenfalls im Verlauf 1/4 Stunde, auf 220° erhöht und 3/4 Stunde auf dieser Höhe gehalten. Der Kolbeninhalt färbte sich gelbbraun. Ammoniakabspaltung trat nicht ein. In dem Kolben waren nur unverändertes Benzonitril und - durch Decarboxylierung der Aminoorotsäure entstandenes-5-Amino-uracil vorhanden.

Analoge Versuchsansätze, bei welchen jedoch HCl-Gas bezw. Ammoniak in das Reaktionsgemisch eingeleitet oder Na-Äthylat zugegeben wurde, führten ebenfalls nicht zu einer Kondensation.

20.) Cyanacetamid.

5 g (0,06 Mol) Cyanacetamid wurden auf 130° erhitzt (F: 118,5°) und 1,7 g Aminoorotsäure in die Schmelze eingetragen. Die Mischung wurde auf

---

23) C.H a a f , J.pr. (2) 43, 76 (1891)
24) E.B a m b e r g e r und W.D i e c k m a n n, B.25,543 (1892)

150° erhitzt, auf dieser Temperatur eine zeitlang gehalten, dann auf 220° gesteigert und 1/2 Stunde auf dieser Höhe belassen. Aus dem dunkelgewordenen Kolbeninhalt läßt sich keine definierte Substanz isolieren. Bei einem analogen Versuch mit Acetamid trat die Kondensation ebenfalls nicht ein.

21.) Thioacetamid.

4,5 g (0,06 Mol) Thioacetamid wurden auf 130° erhitzt (F: 108°) mit 1,7 g (0,01 Mol) Aminoorotsäure versetzt und die Temperatur der Mischung auf 150° erhöht. Nach 20 Minuten wurde die Temperatur auf 220° gesteigert und 1/2 Stunde beibehalten. Aus dem braungefärbten Kolbenrückstand wurde nach der Aufarbeitung nur 5-Amino-uracil erhalten.

22.) Benzamidoxim.

8,2 g (0,06 Mol) Benzamidoxim wurden auf 100° erhitzt (F: 80°) und 1,7 g (0,01 Mol) Aminoorotsäure in die Schmelze eingetragen. Die Temperatur des Reaktionsgemisches wurde langsam auf 150° gesteigert, nach 20 Minuten auf 220° erhöht und 1/2 Stunde auf dieser Höhe gehalten. Ab etwa 170° trat unter Dunkelfärbung teilweise Zersetzung des Kolbeninhalts (unter NH_3 - und Benzonitril-Bildung) ein.

Die Aufarbeitung des Reaktionsgemisches geschieht am besten durch Abtrennung des Oxy-homoxanthin-Derivates als Na-Salz. Hierzu wird die Schmelze zunächst mit warmer, verdünnter Salzsäure ausgezogen, dann in etwa 30 ml kochenden Wassers aufgeschlämmt und tropfenweise - unter Rühren - mit 6 n NaOH versetzt bis völlige Lösung eingetreten ist. Die Lösung wird mit Tierkohle entfärbt und im Exsiccator über konz. H_2SO_4 erkalten gelassen. Das Na-Salz der Verbindung kristallisiert in farblosen Nadeln. Diese werden in heißem Wasser gelöst und mit 50%iger Essigsäure in das freie 8-Phenyl-9-oxy-oxy-homoxanthin übergeführt. Es kristallisiert in dünnen, kleinen spitzen Nadeln. Beim Erhitzen im Kupferblock färbt es sich ab 350° schwach gelb und zersetzt sich ab etwa 365° unter Dunkelfärbung. Die Ausbeute beträgt 1,2 g, d.s. 44 % d.Th.

5,271 mg: 10,380 mg CO_2; 1,720 mg H_2O
2,460 mg: 0,496 ccm N, 23,5°, 728 mm
$C_{12}H_8O_4N_4$ (272,2) Ber.: C 52,95; H 2,96; N 20,58;
Gef.: 53,72; 3,65; 21,03.

Sein Kupfersalz ist olivgrün gefärbt und kristallisiert in viereckigen, dünnen Blättchen.

23.) Cyanameisensäureimidoäthyläther.

5,9 g (0,06 Mol) Cyanameisensäureimidoäther und 1,7 g (0,01 Mol) Aminoorotsäure wurden mit 250 ml Pyridin versetzt und die Mischung 1/2 Stunde lang am Rückfluß erhitzt. Dann wurde das Pyridin unter Atmosphärendruck abdestilliert und der Rückstand langsam auf 220° erhitzt. Nach 1/2 Stunde wurde der Kolbeninhalt erkalten gelassen und dann aufgearbeitet. Es wurden etwa 2 g einer farblosen Substanz erhalten, die in feinsten, mikroskopischen Nädelchen kristallisiert. Ihre ammoniakalische Lösung fluoresziert im zerstreuten Tageslicht violettblau. Im gefilterten U.V.-Licht ist die Fluoreszenz sehr stark und hellblau. Beim Erhitzen im Kupferblock zeigt die Substanz bis 360° keinerlei Veränderung. Ihre Löslichkeit in wässrigen Alkalien ist erheblich geringer als die der Oxy-homoxanthin-Derivate. In konz. Schwefelsäure löst sie sich leicht und fällt beim Verdünnen der Säure unverändert wieder aus. Ein gut kristallisierendes Kupfersalz liefert die Verbindung nicht, ebenso wenig ein schwerlösliches Na-Salz.

4,929 mg: 6,925 mg CO_2; 1,260 mg H_2O
2,292 mg: 0,559 ccm N, 26°, 726 mm;
Gef.: C 38,40; H 2,87; N 26,59;

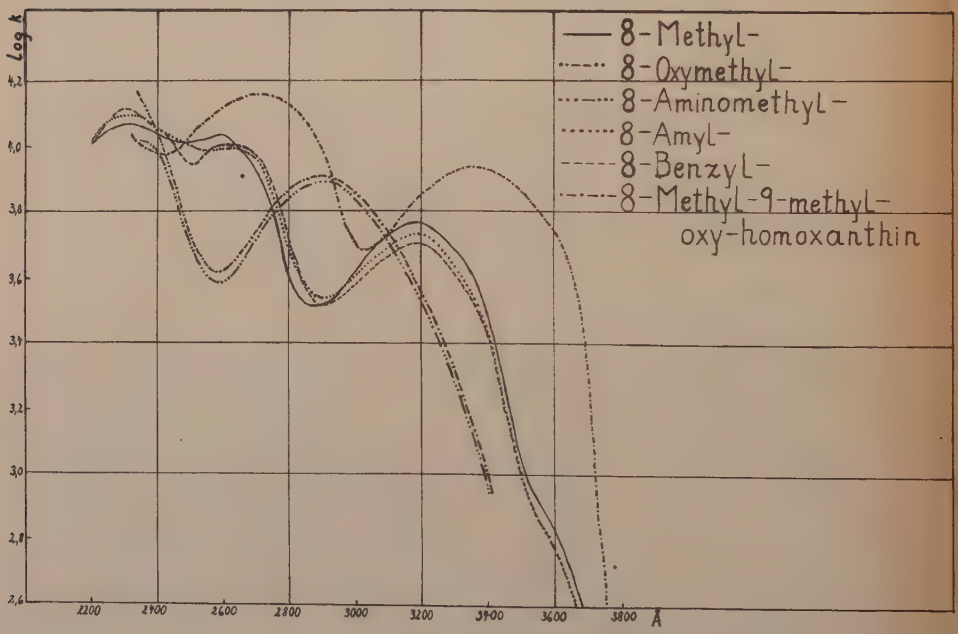
Die Substanz kann weder mit dem erwarteten 8-Cyan-oxy-homoxanthin (XIX) noch mit den Verbindungen (XX) und (XXI), vergl. S. 8, identisch sein. Es handelt sich bei ihr kaum um ein Oxy-homoxanthinderivat (wie auch aus der U.V.-Absorptionskurve S. 27 hervorgeht); doch lassen die thermische Beständigkeit, die Fluoreszenz und die U.V.-Absorptionskurve darauf schließen, daß sie eine Purin- bezw. Homopurin-Verbindung ist. Für die quantitative Elementaranalyse wurde die Substanz mehrfach aus sehr verdünnter, ammoniakalischen Lösung in der Wärme (etwa 60°) mit einem Überschuß von 50%iger Essigsäure umgefällt. Die Präparate wurden mehrere Stunden bei 138°, 0,4 - 0,8 Torr über P_2O_5 getrocknet.

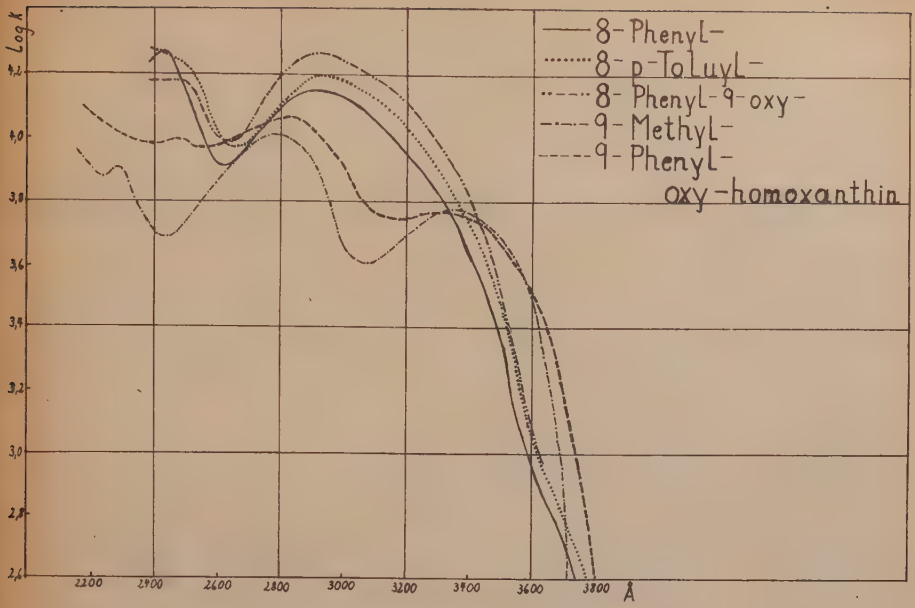
III. U.V. - Absorptionsmessung.

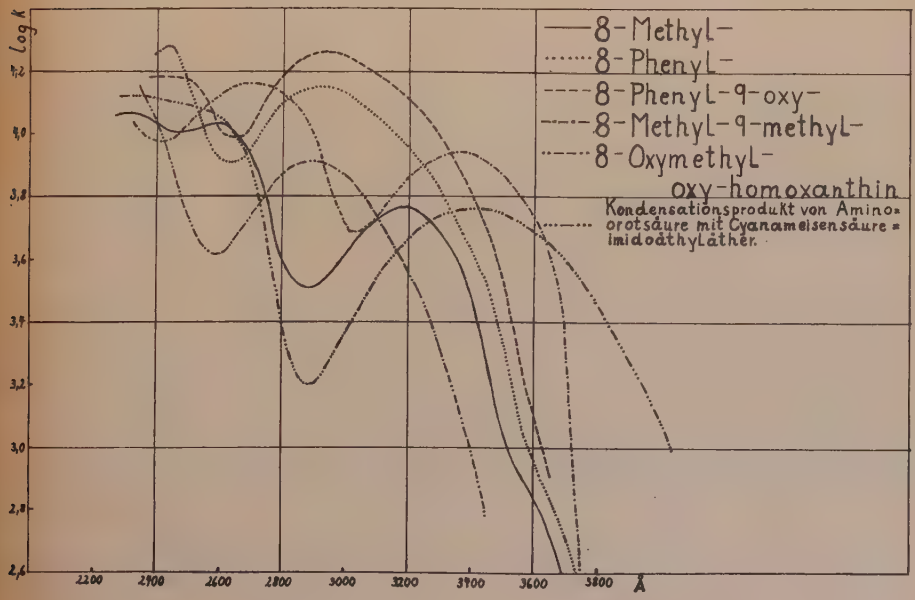
a) Methodik der U.V. - Absorptionsmessungen.

Die Aufnahmen wurden mit dem Beckman-Spektralphotometer DU ausgeführt. Zu den Messungen wurden analysenreine Präparate verwendet, die noch zweimal aus etwa 0,2 n NaOH umgefällt wurden. Die Substanzen wurden in $1{,}5 \cdot 10^{-4}$ mol. Konzentration in 0,1 n NaOH gelöst.

b) Graphische Darstellung der U.V. - Absorptionsmessungen.







Die U.V. - Absorptionskurve des Oxy-homoxanthins hat nahezu den gleichen Verlauf wie die des 8-Methyl-oxy-homoxanthins[10].

D. LITERATURÜBERSICHT:

1) F.G.F i s c h e r und J.R o c h , A. 572, 217-229 (1951)
2) A.K ö h l e r , A. 236, 32 (1886)
3) A.P i n n e r , "Die Imidoäther und ihre Derivate" (Berlin 1892)
5) J.S ö l l und A.S t u t z e r , B. 42, 4536 (1909)
6) V.M i g r d i c h i a n , "The Chemistry of Organic Cyanogen Compounds" American Chemical Society Monograph Series. Reinhold Publishing Corporation (1947) S. 362 und E.D r e c h s e l , J.pr. (2) 13, 331 (1876)
7) C. 1905, 784
8) A.H.G ö t t h e l f , Am. Soc. 23, 611 (1901)
9) E.L.H ö l l j e s und E.C.W a g n e r , J.org.Chem. 9, 31 (1944)
10) F.G.F i s c h e r und W.P.N e u m a n n , A. 572, 230-240 (1951)
11) K.C l u s i u s , Ang.Ch. 1954, 501
12) A.W.R a l s t o n , "Fatty Acids and Their Derivates". John Wiley and Sons, INC., New York 1948, S. 583 und L.Henry, C. 1905 II, 214
13) H. M e y e r und K.P o l s t o r f f , B. 45, 1911 (1912)
14) Org.Synth. Coll. Vol. I, S. 347
15) Th.C u r t i u s , B. 31, 2490 (1898)
16) T.B.J o h n s o n und E.G a t e w o o d , Am.Soc. 51, 1817 (1929)
17) R.W a l t h e r , J.pr. (2) 53, 473 (1896)
18) P.O x l e y , W.F.S h o r t u.a., Soc. 1948, 1619
19) Org. Synth., Coll. Vol. I, 249 und 173
20) A.H a n t z s c h , A. 250, 264 (1889)
21) H o u b e n - W e y l, Methoden der Organischen Chemie IV. Aufl.Bd.VIII, S. 694
22) J.U.N e f , A. 287, 296 (1895)
23) C.H a a f , J.pr. (2) 43, 76 (1891)
24) E.B a m b e r g e r und W.D i e c k m a n n , B. 25, 543 (1892)

Lebenslauf.

Am 29.August 1919 wurde ich als drittes Kind des Lehrers Wilhelm Rethemeier und seiner Ehefrau Alwine, geborene Tegtmann, in Osnabrück geboren und evangelisch lutherisch getauft. Von Ostern 1926 bis Ostern 1930 besuchte ich die Grundschule und kam dann auf das Reformrealgymnasium zu Osnabrück.

Im Jahre 1932 starb meine Mutter und drei Jahre später, 1935, mein Vater. Daraufhin kam ich zu meinen Verwandten mütterlicherseits nach Syke bei Bremen. Vom Sommer 1935 an besuchte ich die Oberrealschule zu Bremen, an der ich im März 1938 meine Reifeprüfung ablegte.

Vom April bis Oktober 1938 genügte ich der Arbeitsdienstpflicht und trat dann zur Ableistung des Wehrdienstes bei der Flakartillerie in Oldenburg ein. Im Jahre 1941 wurde ich zum Leutnant befördert und 1943 zum Oberleutnant. Vom April 1945 an befand ich mich in Kriegsgefangenschaft, aus der ich im Oktober 1945 entlassen wurde.

Im Sommersemester 1946 begann ich mit dem Studium der Chemie an der Universität Würzburg. Im Frühjahr 1949 legte ich die Diplom-Vorprüfung ab. Seit Juni 1950 habe ich eine Anstellung als Wissenschaftliche Hilfskraft in der organischen Abteilung des Chemischen Institutes inne. Im Juni 1951 habe ich die Diplom-Hauptprüfung abgelegt und mit der Diplomarbeit bei Herrn Prof. Dr.F.G.Fischer begonnen, die ich im November 1952 beendete. Die Dissertation fertigte ich ebenfalls unter Anleitung von Herrn Prof.Dr.F.G.Fischer an.

RUDOLF BAEHR DRUCK- UND WERBETECHNIK
WÜRZBURG